

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(11)【公開番号】

特開平6-122684

(43)【公開日】

平成6年(1994)5月6日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 6- 122684

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1994 (1994) May 6*

Public Availability

(43)【公開日】

平成6年(1994)5月6日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1994 (1994) May 6*

Technical

(54)【発明の名称】

ピロロインドールジカルボン酸ジエステル誘導体及びその製造方法

(51)【国際特許分類第5版】

C07D487/04 137 7019-4C

// A61K 31/40 ADU 9360-4C

ADZ

【請求項の数】

7

【全頁数】

21

(54) [Title of Invention]

PYRROLO INDOLE DICARBOXYLIC ACID DIESTER DERIVATIVE AND ITS MANUFACTURING METHOD

(51) [International Patent Classification, 5th Edition]

C07D487/041377019-4C

//A61K31 /40ADU9360-4C

ADZ

[Number of Claims]

7

[Number of Pages in Document]

21

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平4-274282

(22)【出願日】

平成4年(1992)10月13日

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 4- 274282

(22) [Application Date]

1992 (1992) October 13*

Parties

Applicants

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

JP1994122684A

1994-5-6

【識別番号】

000001395

【氏名又は名称】

杏林製薬株式会社

【住所又は居所】

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

(71)【出願人】

【識別番号】

000173762

【氏名又は名称】

財団法人相模中央化学研究所

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内1丁目11番1号

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

寺島 孜郎

【住所又は居所】

東京都世田谷区経堂2-27-4

(72)【発明者】

【氏名】

福田 保路

【住所又は居所】

栃木県小山市乙女3-21-13-202

(72)【発明者】

【氏名】

大森 康男

【住所又は居所】

栃木県下都賀郡野木町友沼5905-280

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】

[Identification Number]

000001395

[Name]

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO. LTD. (DN
69-055-0488)**

[Address]

Tokyo Chiyoda-ku Kanda Surugadai 2-5

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000173762

[Name]

**SAGAMI CHEMICAL RESEARCH CENTER (DB
69-172-6959) RESEARCH LABORATORY**

[Address]

Tokyo Chiyoda-ku Marunouchi 1-11-1

(72) [Inventor]

[Name]

Terajima Atsuro

[Address]

Tokyo Setagaya-ku Kyodo 2- 27- 4

(72) [Inventor]

[Name]

Fukuda **

[Address]

Tochigi Prefecture Koyama City Otome 3- 21- 13- 202

(72) [Inventor]

[Name]

Omori Yasuo

[Address]

Tochigi Prefecture Shimotsuga-gun Nogi-machi Tomonuma
5905- 280

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

本多 小平 (外3名)

**** (3 others)

Abstract

(57)【要約】

(57) [Abstract]

【目的】

[Objective]

癌細胞に対して選択性が高く、固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な抗腫瘍剤を提供する。

selectivity to be high vis-a-vis cancer cell , being effective, vis-a-vis solid tumor furthermore low toxicity it offers antitumor agent .

【構成】

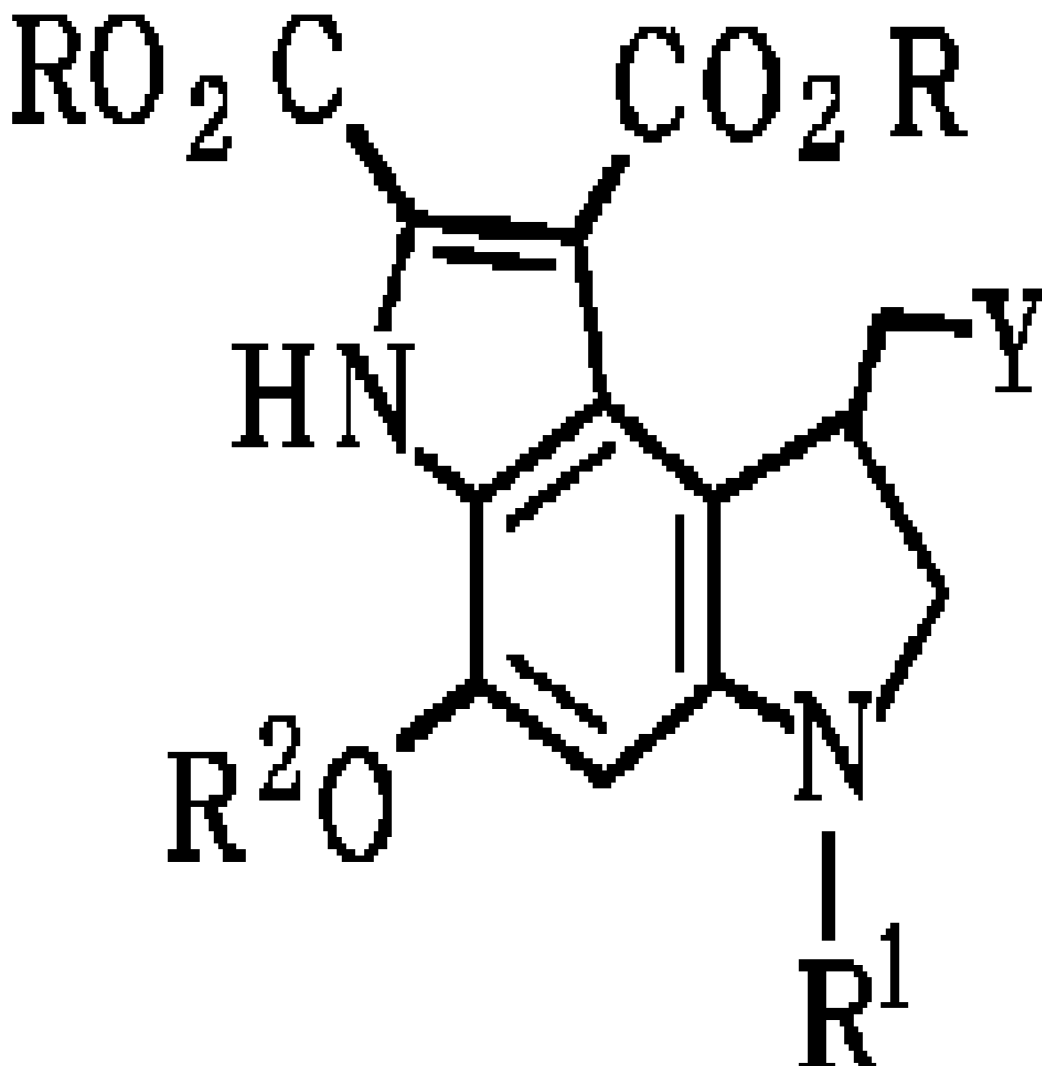
[Constitution]

下記一般式(1)

Below-mentioned General Formula (1)

【化 1】

[Chemical Formula 1]

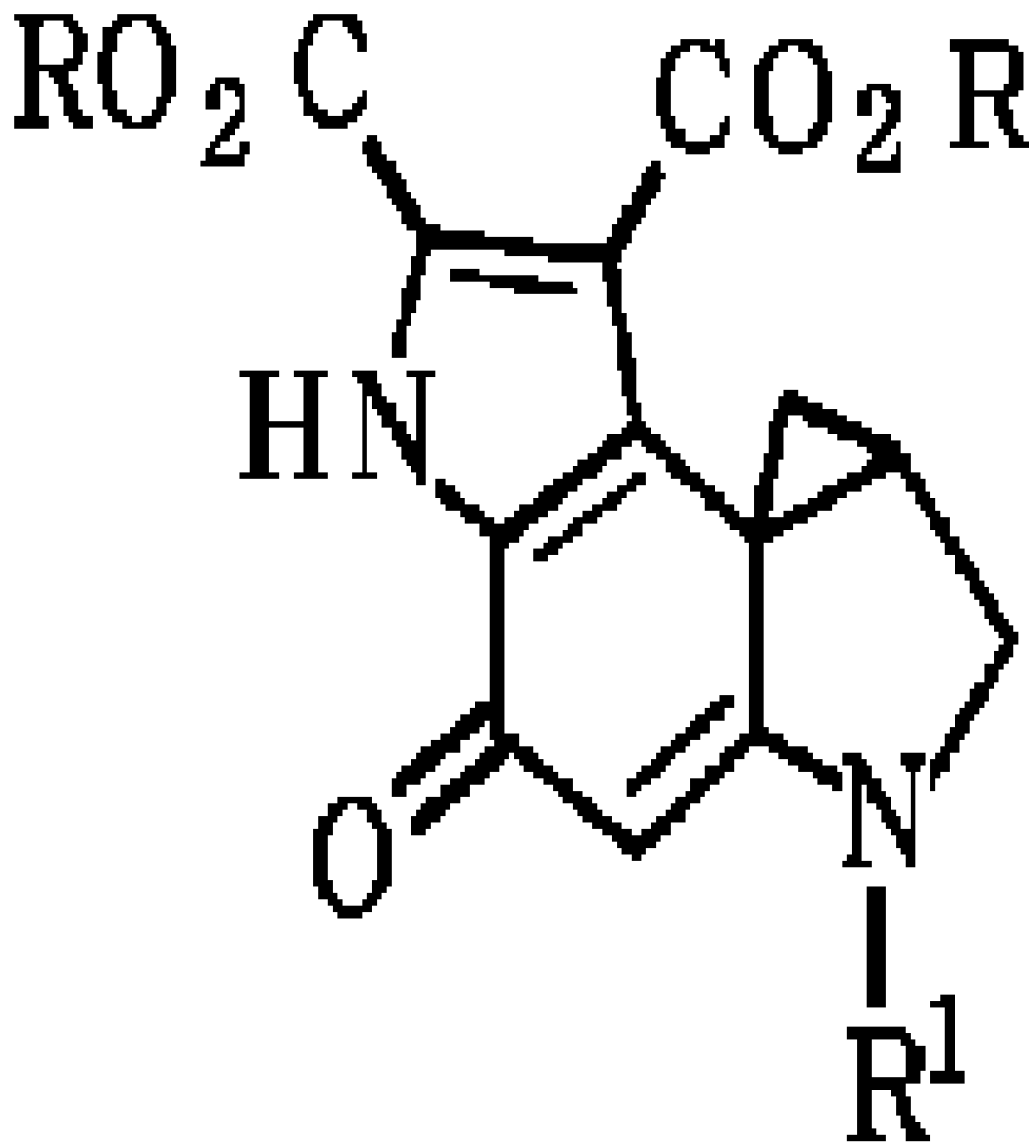


及び下記一般式(2)

And below-mentioned General Formula (2)

【化 2】

[Chemical Formula 2]



で表わされるピロロインドールジカルボン酸ジエステル誘導体、それらの光学活性体、ならびに薬理学上許容される塩。

So those optical isomer , and pharmacologically acceptable salt . of pyrrolo indole dicarboxylic acid diester derivative , which is displayed

Claims

【特許請求の範囲】

[Claim (s)]

【請求項 1】

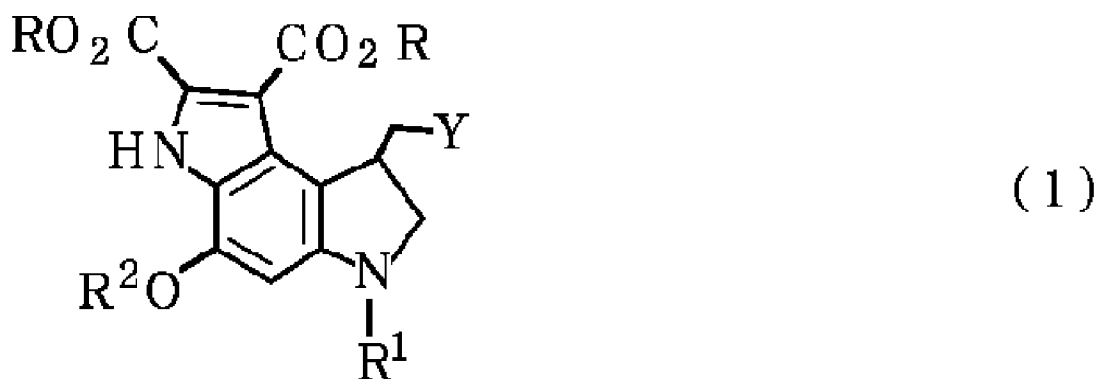
[Claim 1]

下記一般式(1)

Below-mentioned General Formula (1)

【化 1】

[Chemical Formula 1]

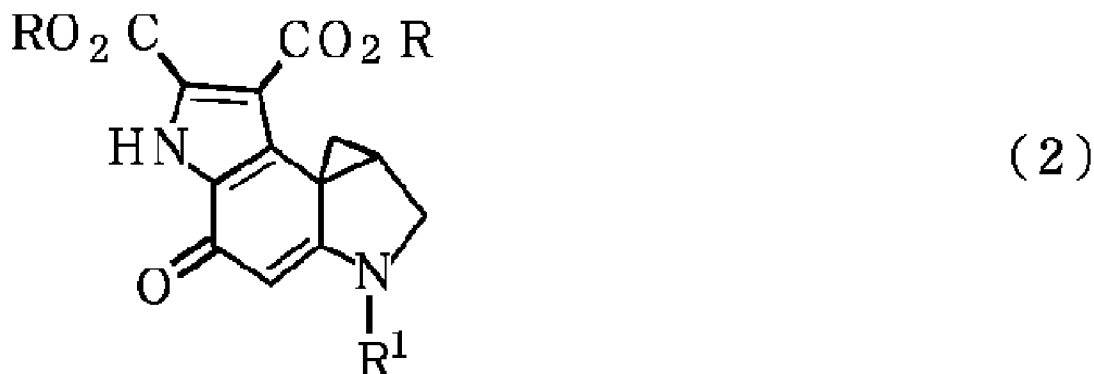


及び下記一般式(2)

And below-mentioned General Formula (2)

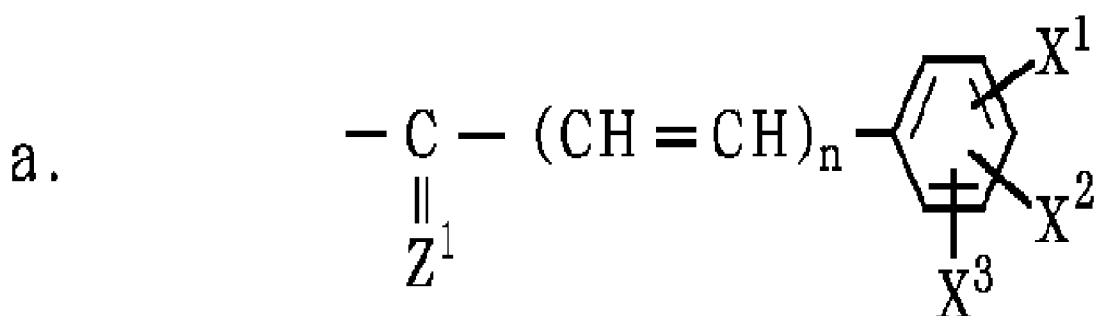
【化 2】

[Chemical Formula 2]

[式中、RはC₁~C₄の低級アルキル基を、R¹はα-アミノ酸残基及び、][In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for R¹ α-amino acid residue and,]

【化 3】

[Chemical Formula 3]



(X¹, X², X³は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³は置換されていてもよい直鎖または分枝状のC₁~C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³ (R³は前記と同じ)、CH₃、O、NO₂、)

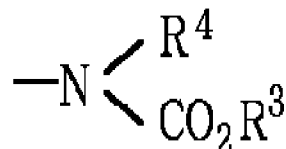
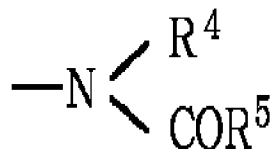
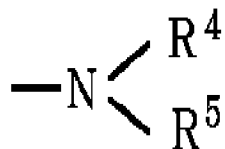
(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of optionally substitutable

O, NO₂,)

straight or branched), the OCOR³ (As for R³ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 4】

[Chemical Formula 4]

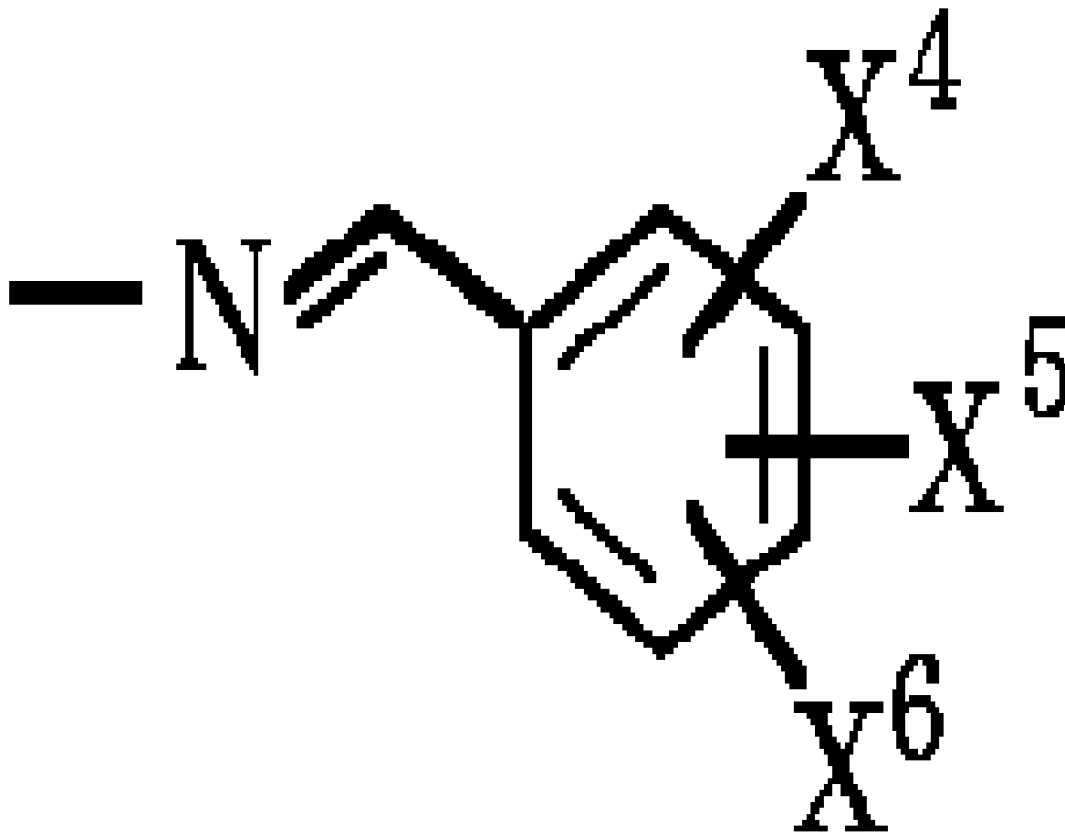


(R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリアル基を示す(R³ は前記と同じ。)、

(R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, show lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched, (As for R³ same as description above).)

【化 5】

[Chemical Formula 5]

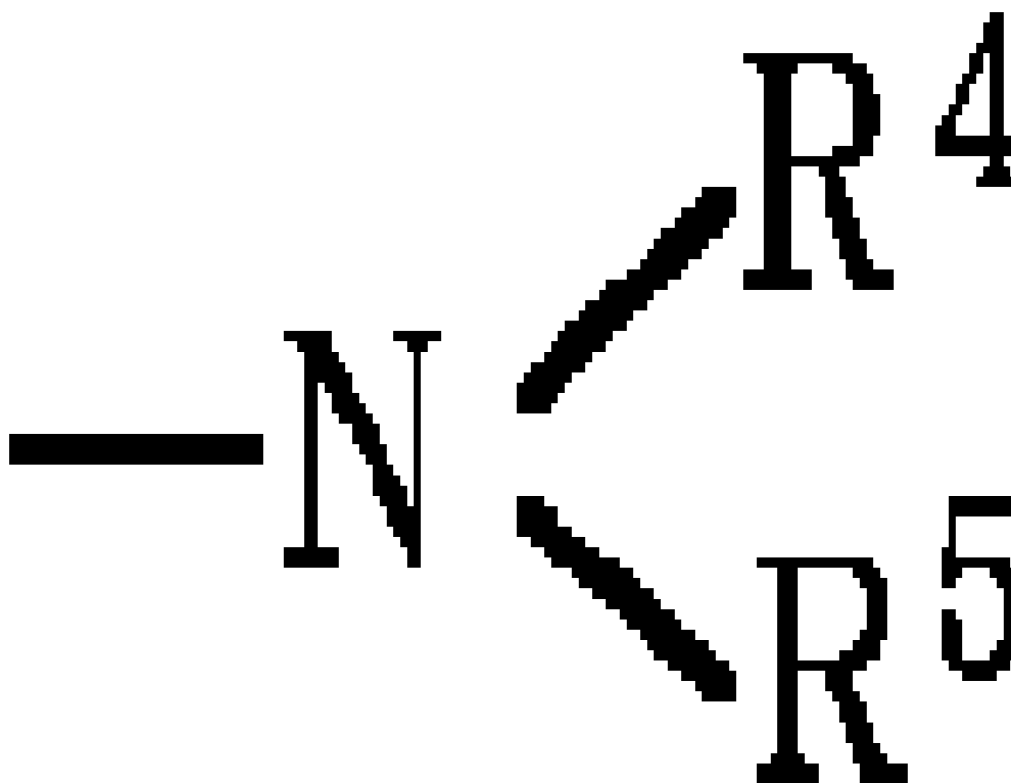


(X⁴, X⁵, X⁶ は互に独立して水素原子、OR³、または)

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³, or)

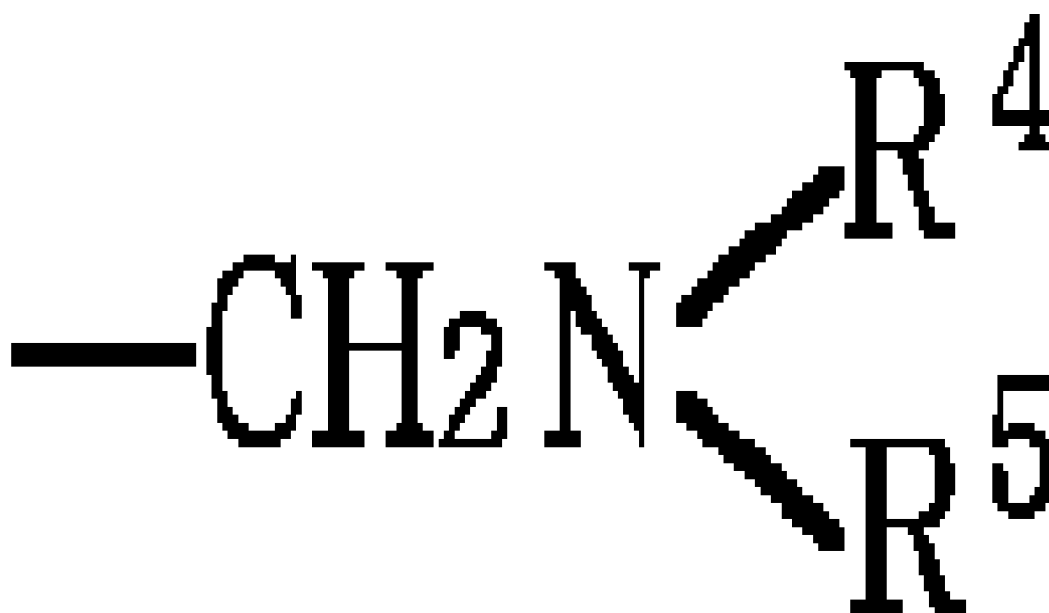
【化 6】

[Chemical Formula 6]

(ここで R³、R⁴、R⁵ は前記と同じ)、(Here as for R³, R⁴, R⁵ same as description above)

【化 7】

[Chemical Formula 7]



(R⁴、R⁵は前記と同じ)、

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 8】

[Chemical Formula 8]



(R⁴、R⁵は前記と同じ)、Z¹はO、S、NR⁴(R⁴は前記と同じ)、nは0~2を示す。

(As for R⁴, R⁵ same as description above) As for Z¹ O, S, NR⁴ (As for R⁴ same as description above), as for n 0 - 2 is shown.

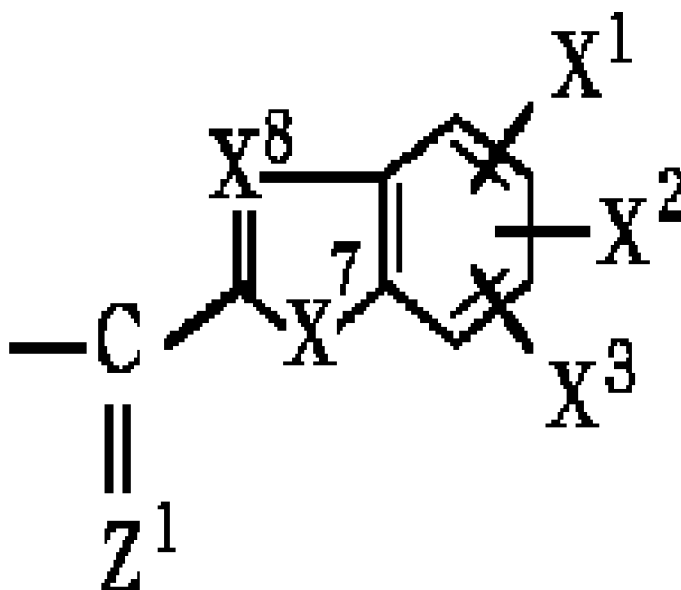
),

)

【化 9】

[Chemical Formula 9]

b.



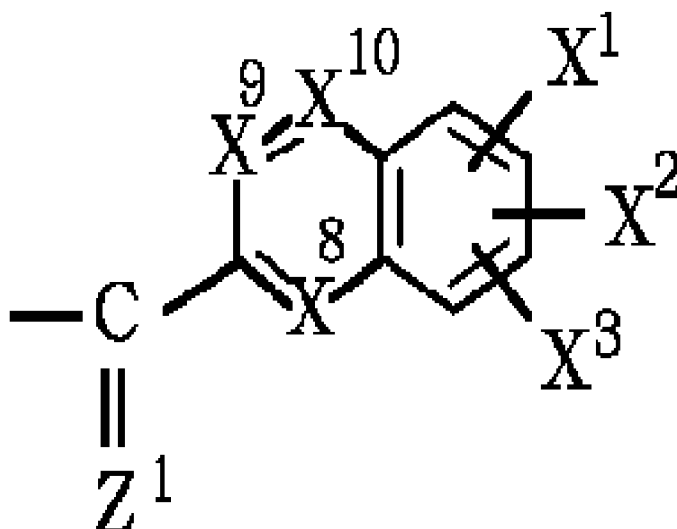
(X⁷はO,SまたはNHを示し、X⁸はCHまたはNを示す(X¹、X²、X³およびZ¹は前記と同じ))、

X⁷ shows O, S or NH, X⁸ shows CH or N, (As for X¹, X², X³ and Z¹ same as description above),

【化 10】

[Chemical Formula 10]

c.



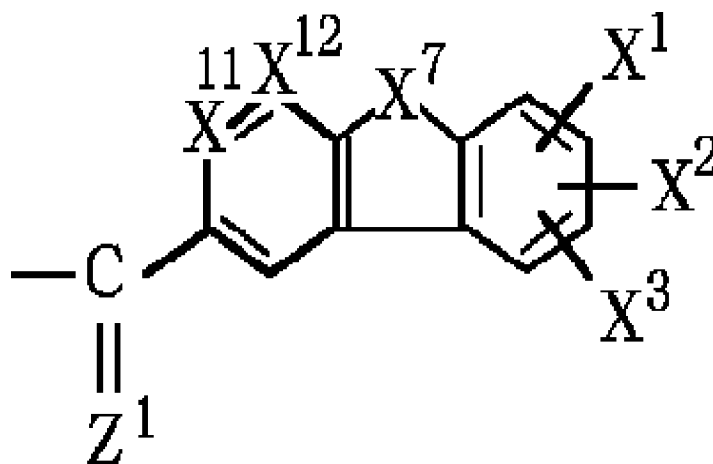
(X⁹およびX¹⁰は互に独立してCHまたはNを示す(X¹、X²、X³、X⁸およびZ¹は前記と同じ))、

X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 11】

[Chemical Formula 11]

d.



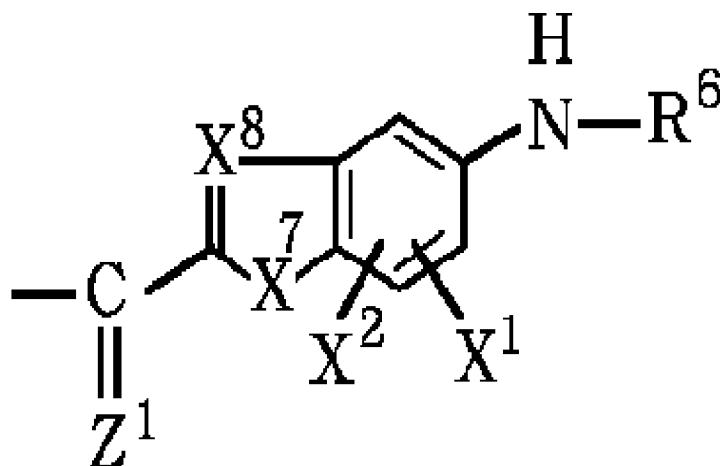
(X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す (X¹、X²、X³、X⁷ および Z¹ は前記と同じ)).

X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁷ and Z¹ same as description above),

【化 12】

[Chemical Formula 12]

e.



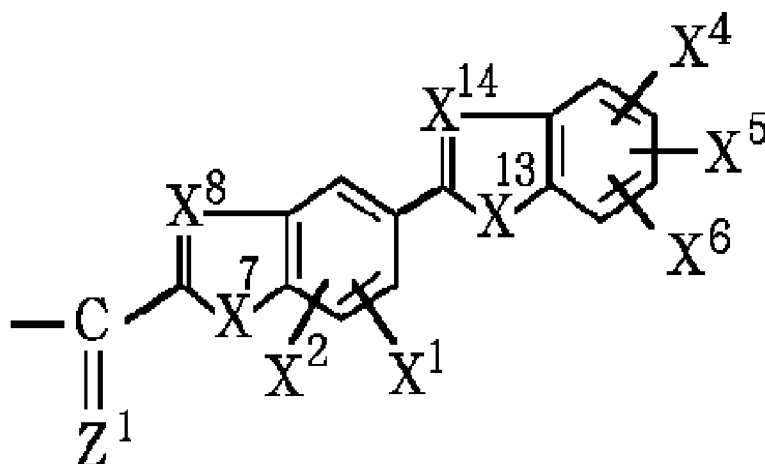
(R⁶ は式 a,b,c または d を示す (X¹、X²、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ)).

R⁶ shows type a, b, c or d, (As for X¹, X², X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 13】

[Chemical Formula 13]

f.



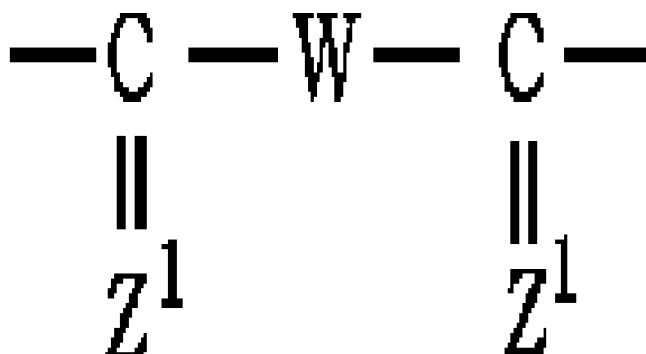
(X¹³ は O,S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す(X¹、X²、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))

X¹³ shows O, S or NH, X¹⁴ shows CH or N, (As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above)

【化 14】

[Chemical Formula 14]

g.

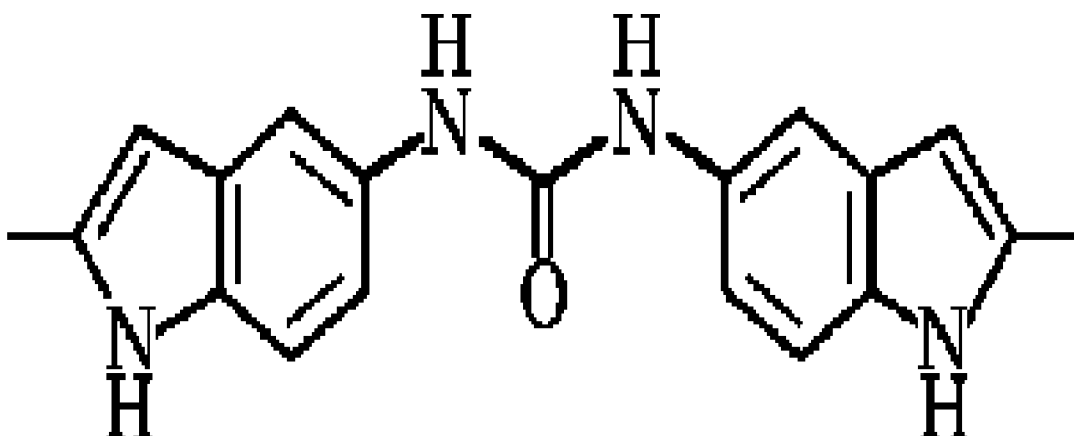


(W は、-(CH₂)_m、-(CH₂)_m-Z²-(CH₂)_n-または)

(As for W, - (CH₂)_m -, - (CH₂)_m -Z² - (CH₂)_n - or)

【化 15】

[Chemical Formula 15]



を示す(Z^1 は前記と同じ)。

ここで Z^2 は S, O, NH を示し、m および n は互に独立して 0~16 である。

)を、

R^2 は水素原子、水酸基の保護基または生体内で分解可能な置換基を、

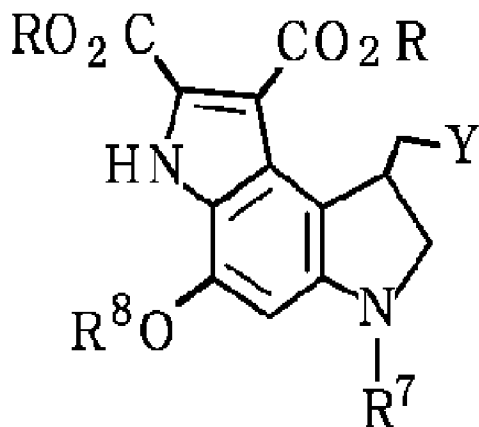
Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す。

]で表わされるピロロインドールジカルボン酸ジエステル誘導体、それらの光学活性体、並びにその薬理学上許容される塩。

【請求項 2】

下記一般式(3)

【化 16】



(3)

It shows, (As for $Z^{¹}$ same as description above).

$Z^{²}$ shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.

)

As for $R^{²}$ with protecting group or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group degradable substituent,

Y shows halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group or azido.

] With those optical isomer, and pharmacologically acceptable salt, of pyrrolo indole dicarboxylic acid diester derivative, which is displayed

[Claim 2]

Below-mentioned general formula (3)

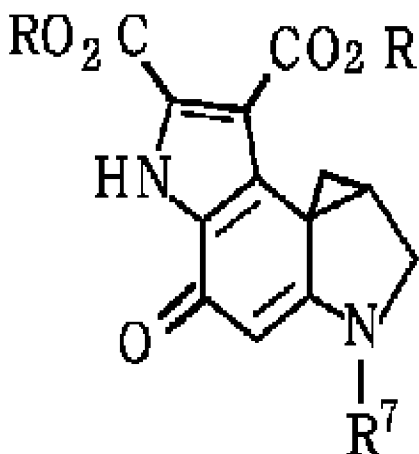
[Chemical Formula 16]

(式中、RはC₁~C₄の低級アルキル基を、R⁷は水素原子またはアミノ基の保護基を、R⁸は水素原子または水酸基の保護基を、Yは水酸基、水酸基の保護基、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す。)で表わされるピロロインドールジカルボン酸ジエステル中間体。

【請求項 3】

下記一般式(4)

【化 17】



(式中、RはC₁~C₄の低級アルキル基を、R⁷は水素原子またはアミノ基の保護基を示す。)で表わされるシクロプロパピロインドールジカルボン酸ジエステル中間体。

【請求項 4】

下記一般式(3a)

【化 18】

pyrrolo indole dicarboxylic acid diester intermediate . which is displayed with (In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for the R⁷ protecting group of hydrogen atom or amino group , as for R⁸ protecting group of hydrogen atom or hydroxy group , as for Y protecting group , halogen atom , aryl sulfonyloxy group , lower alkyl sulfonyloxy group , haloalkyl sulfonyloxy group or azido of hydroxy group , hydroxy group is shown.)

[Claim 3]

Below-mentioned general formula (4)

[Chemical Formula 17]

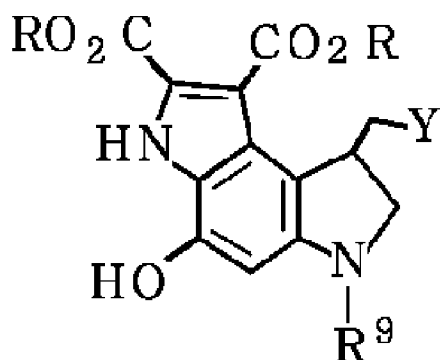
(4)

[shikuropuropapiroroindoorujikarubon] acid diester intermediate . which is displayed with (In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for the R⁷ protecting group of hydrogen atom or amino group is shown.)

[Claim 4]

Below-mentioned General Formula (3 a)

[Chemical Formula 18]



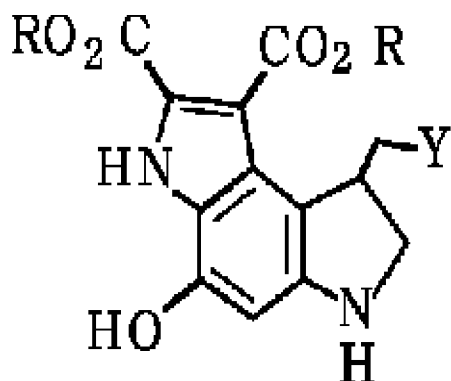
(3a)

(式中、RはC₁~C₄の低級アルキル基を、R⁹はアミノ基の保護基を、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す。)で表わされる化合物を脱保護して下記一般式(3b)

deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for the R⁹ protecting group of amino group, as for Y halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group or azido is shown.) the below-mentioned General Formula (3 b)

【化 19】

[Chemical Formula 19]



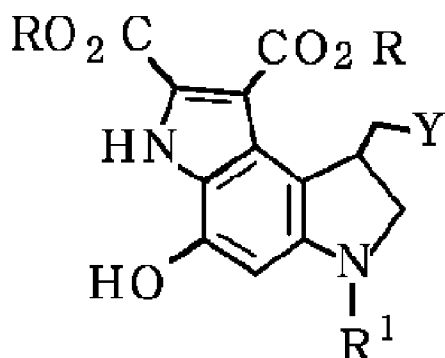
(3b)

(式中、R、Y は前記と同じ。)で表わされる化合物またはその塩とし、この化合物をアシル化またはイミドイル化することを特徴とする下記一般式(3c)

Below-mentioned General Formula which designates that it makes compound or its salt which is displayed with (In Formula, as for R, Y same as description above.), this compound acylation or to imidoyl it converts as feature (3 c)

【化 20】

[Chemical Formula 20]

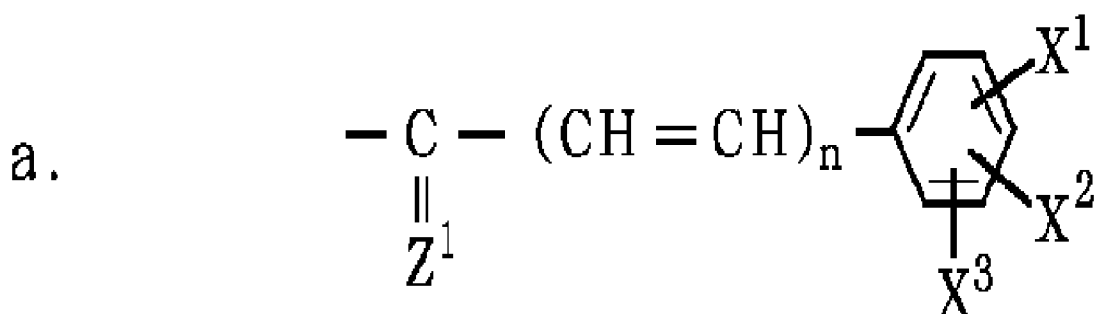


(3c)

(式中、R¹ は α-アミノ酸残基及び、)(In Formula, as for R¹; α-amino acid residue and,)

【化 21】

[Chemical Formula 21]

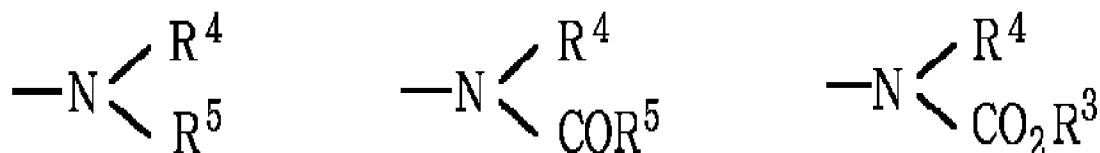


(X¹、X²、X³は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³(R³は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR³ (As for R³ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 22】

[Chemical Formula 22]

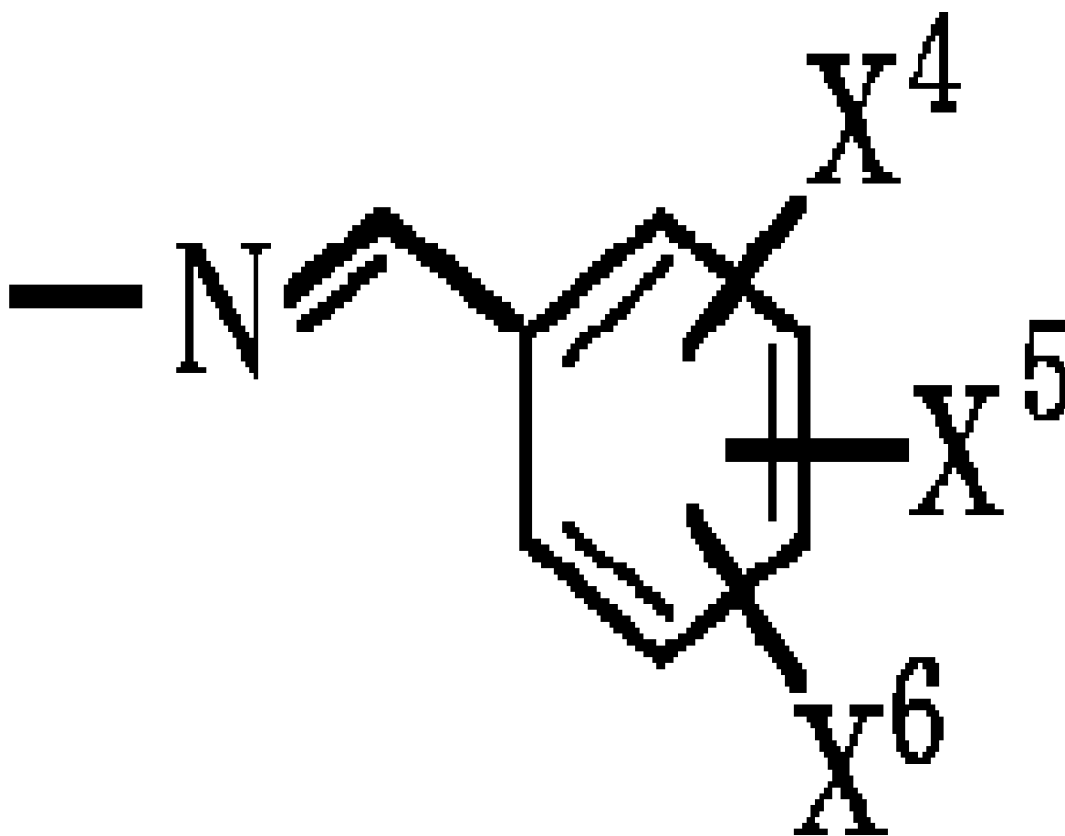


(R⁴及び R⁵は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す(R³は前記と同じ)。

(R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, show lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched, (As for R³ same as description above).)

【化 23】

[Chemical Formula 23]

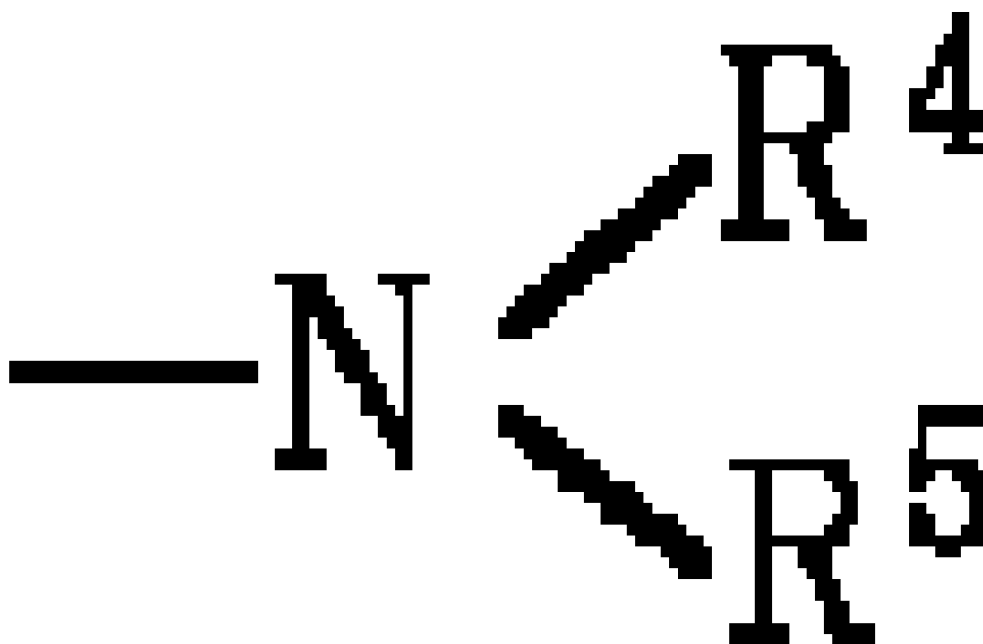


(X⁴、X⁵、X⁶ は互に独立して水素原子、OR³、または)

【化 24】

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³, or)

[Chemical Formula 24]

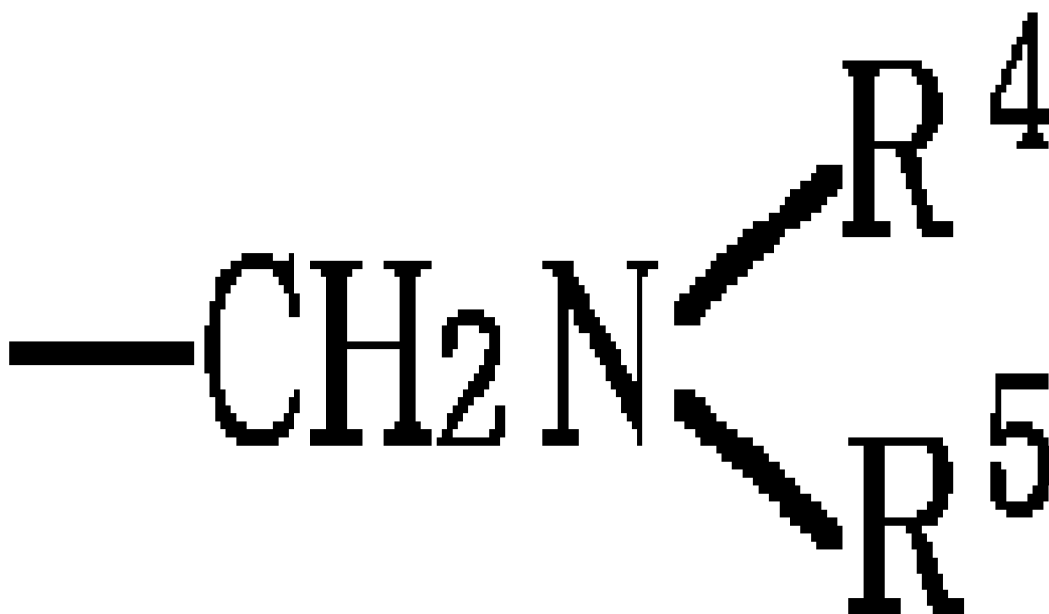


(ここで R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(Here as for $\text{R}^{\text{sup}3}$, $\text{R}^{\text{sup}4}$, $\text{R}^{\text{sup}5}$ same as description above)

【化 25】

[Chemical Formula 25]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(As for $\text{R}^{\text{sup}4}$, $\text{R}^{\text{sup}5}$ same as description above)

【化 26】

[Chemical Formula 26]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、 Z^1 は O、S、 NR^4 (R^4 は前記と同じ)、 n は 0~2 を示す。

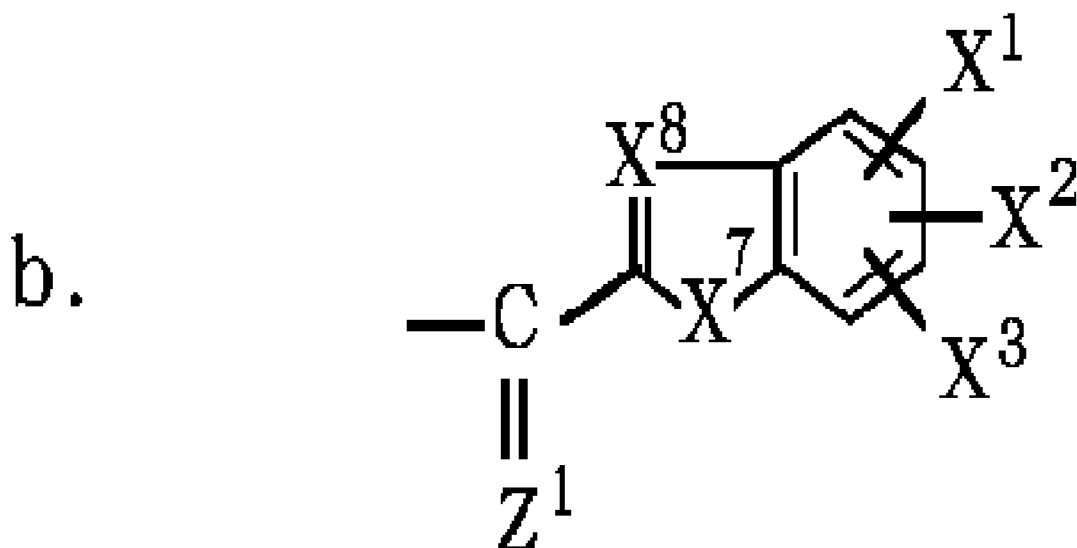
(As for $R^{⁴}$, $R^{⁵}$ same as description above) As for $Z^{¹}$ O, S, $NR^{⁴}$ (As for $R^{⁴}$ same as description above), as for n 0 - 2 is shown.

)、

)

【化 27】

[Chemical Formula 27]



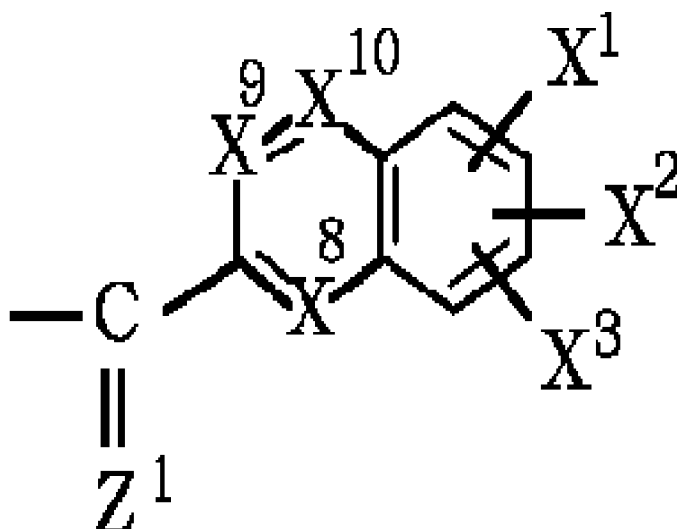
(X^7 は O、S または NH を示し、 X^8 は CH または N を示す (X^1 、 X^2 、 X^3 および Z^1 は前記と同じ))、

$X^{⁷}$ shows O, S or NH, $X^{⁸}$ shows CH or N, (As for $X^{¹}$, $X^{²}$, $X^{³}$ and $Z^{¹}$ same as description above),

【化 28】

[Chemical Formula 28]

c.



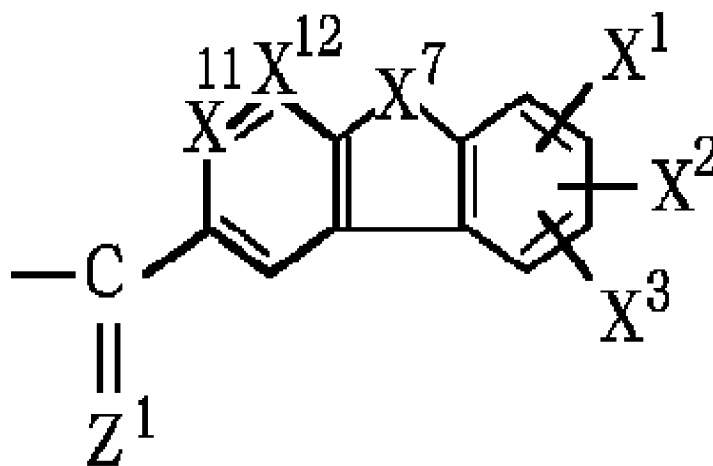
(X^9 および X^{10} は互に独立して CH または N を示す(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^8 および Z^1 は前記と同じ)).

$X^{9/}$ and $X^{10/}$ becoming independent mutually, show CH or N, (As for $X^{1/}$, $X^{2/}$, $X^{3/}$, $X^{8/}$ and $Z^{1/}$ same as description above),

【化 29】

[Chemical Formula 29]

d.



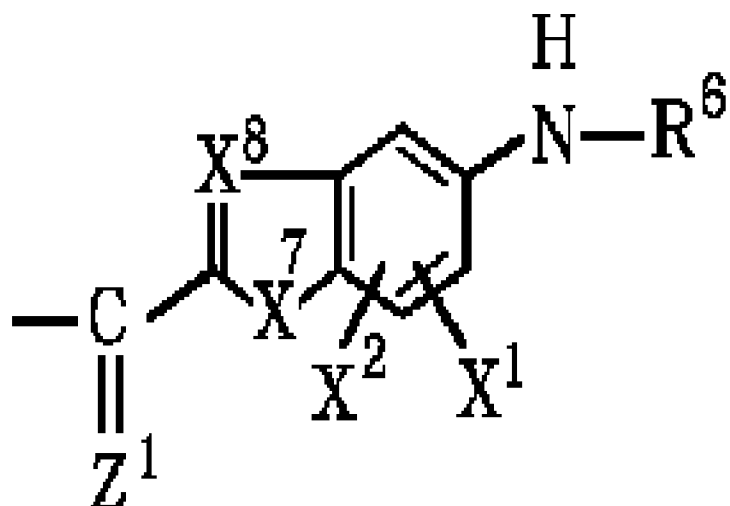
(X^{11} 及び X^{12} は互に独立して CH または N を示す(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^7 および Z^1 は前記と同じ)).

$X^{11/}$ and $X^{12/}$ becoming independent mutually, show CH or N, (As for $X^{1/}$, $X^{2/}$, $X^{3/}$, $X^{7/}$ and $Z^{1/}$ same as description above),

【化 30】

[Chemical Formula 30]

e.



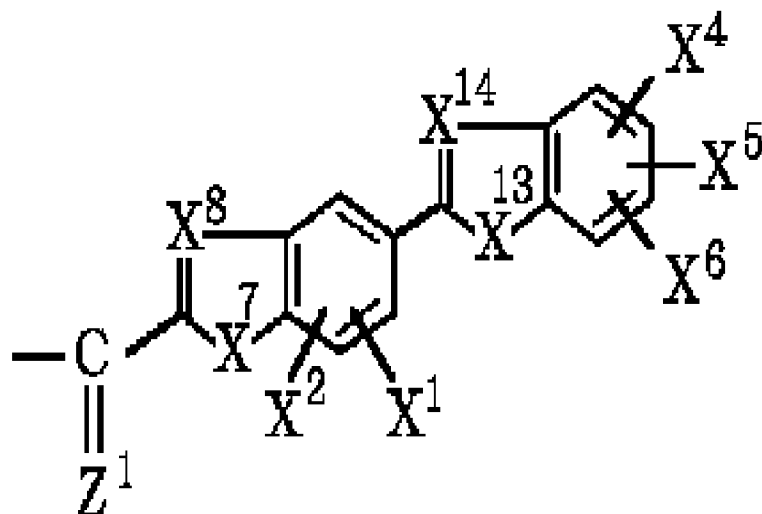
(R⁶ は式 a,b,c または d を示す (X¹、X²、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))、

R⁶ shows type a, b, c or d, (As for X¹, X², X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 31】

[Chemical Formula 31]

f.

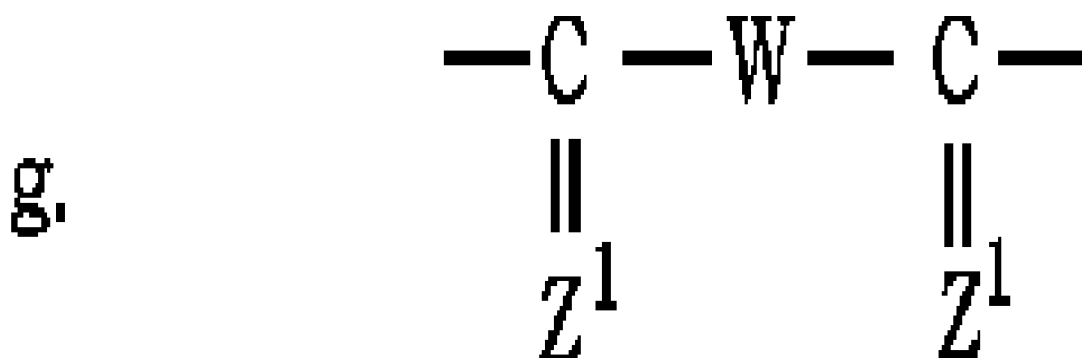


(X¹³ は O,S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す (X¹、X²、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))

X¹³ shows O, S or NH, X¹⁴ shows CH or N, (As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above)

【化 32】

[Chemical Formula 32]

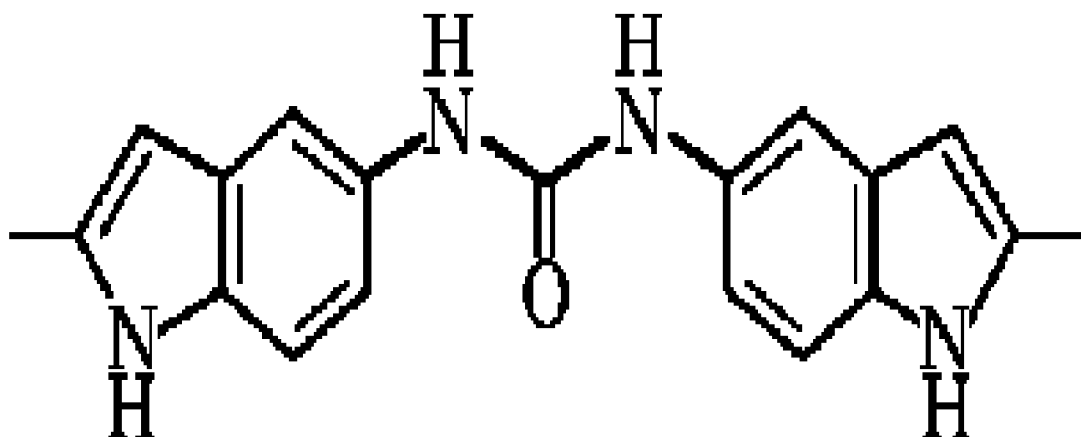


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-$ または

(As for W, $-(CH_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-$, $-(CH_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-Z^{2\text{sup}2\text{sub}}-(CH_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}n\text{sub}}-$ or)

【化 33】

[Chemical Formula 33]



を示す(Z^1 は前記と同じ)。

It shows, (As for $Z^{1\text{sup}1\text{sub}}$ same as description above).

ここで Z^2 は S,O,NH を示し、m および n は互に独立して 0~16 である。

$Z^{2\text{sup}2\text{sub}}$ shows S, O, NH here, m and n is becoming independentmutually, 0 - 16.

)を、R および Y は前記と同じで表わされる化合物の製造方法。

) As for R and Y same as description above) with manufacturing method . of compound which is displayed

【請求項 5】

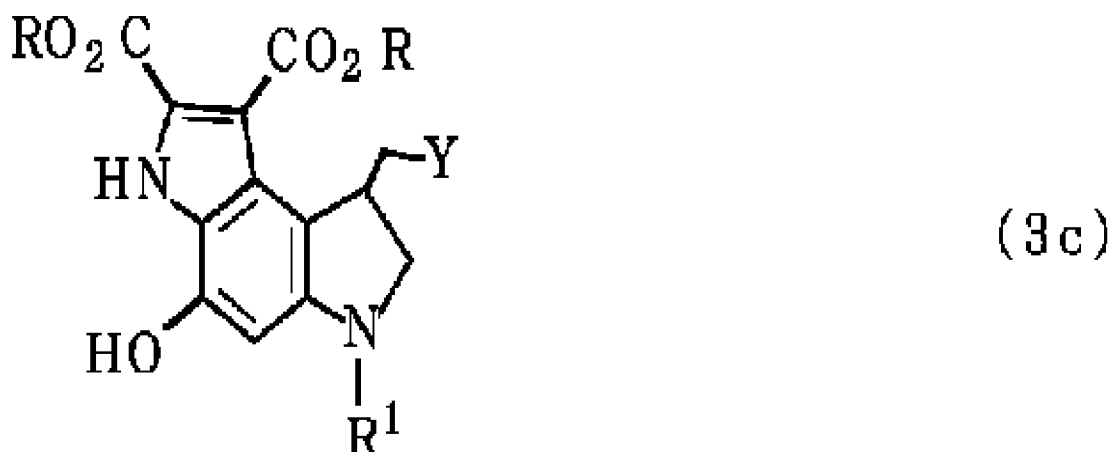
[Claim 5]

下記一般式(3c)

Below-mentioned General Formula (3 c)

【化 34】

[Chemical Formula 34]

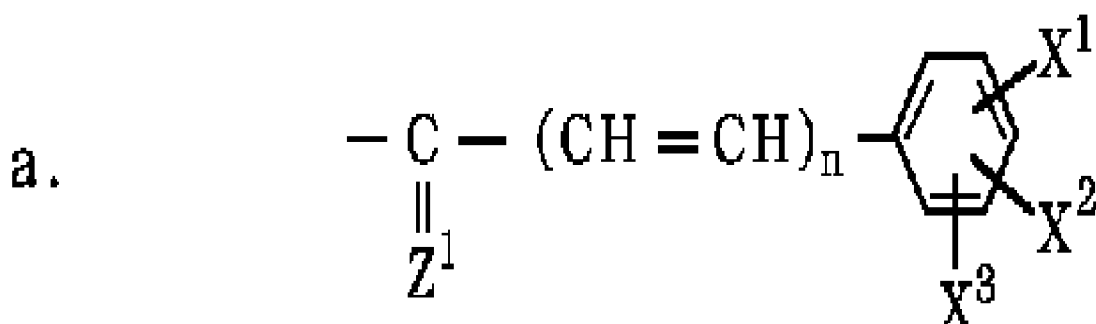


(式中、RはC₁~C₄の低級アルキル基を、R¹はα-アミノ酸残基及び、)

(In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for R¹ α-amino acid residue and,)

【化 35】

[Chemical Formula 35]

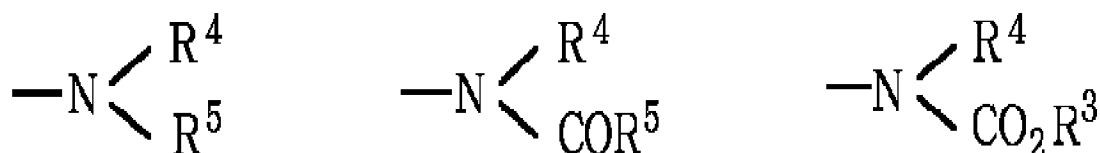


(X¹, X², X³ は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³ は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³ (R³ は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR³ (As for R³ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 36】

[Chemical Formula 36]



(R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級

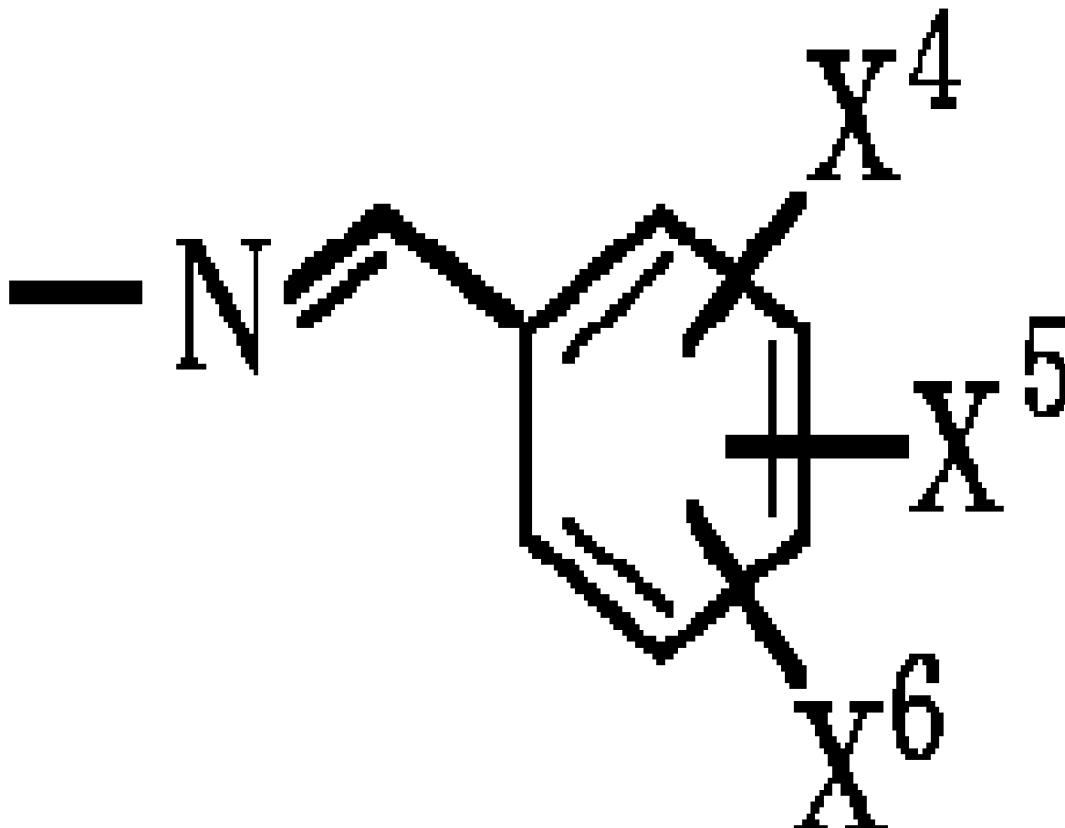
(R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, show lower alkyl group, optionally substitutable

アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す(R³は前記と同じ。)、

aryl group of C₁~C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched, (As for R³ same as description above).)

【化 37】

[Chemical Formula 37]

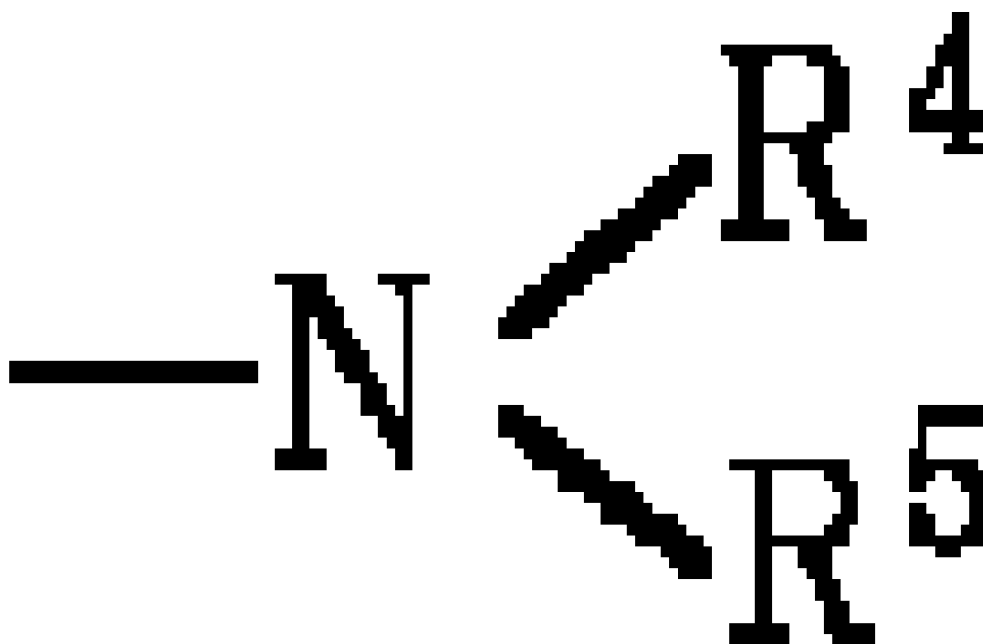


(X⁴、X⁵、X⁶は互に独立して水素原子、OR³、または)

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³, or)

【化 38】

[Chemical Formula 38]

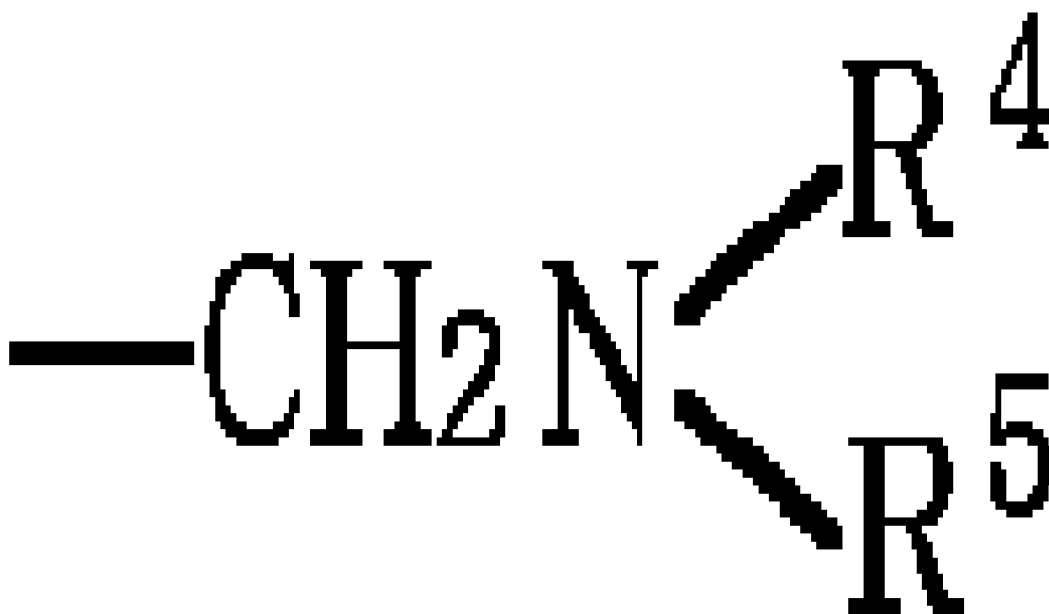


(ここで R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(Here as for $\text{R}^{\text{sup}3}$, $\text{R}^{\text{sup}4}$, $\text{R}^{\text{sup}5}$ same as description above)

【化 39】

[Chemical Formula 39]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(As for $\text{R}^{\text{sup}4}$, $\text{R}^{\text{sup}5}$ same as description above)

【化 40】

[Chemical Formula 40]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、 Z^1 は O、S、 NR^4 (R^4 は前記と同じ)、 n は 0~2 を示す。

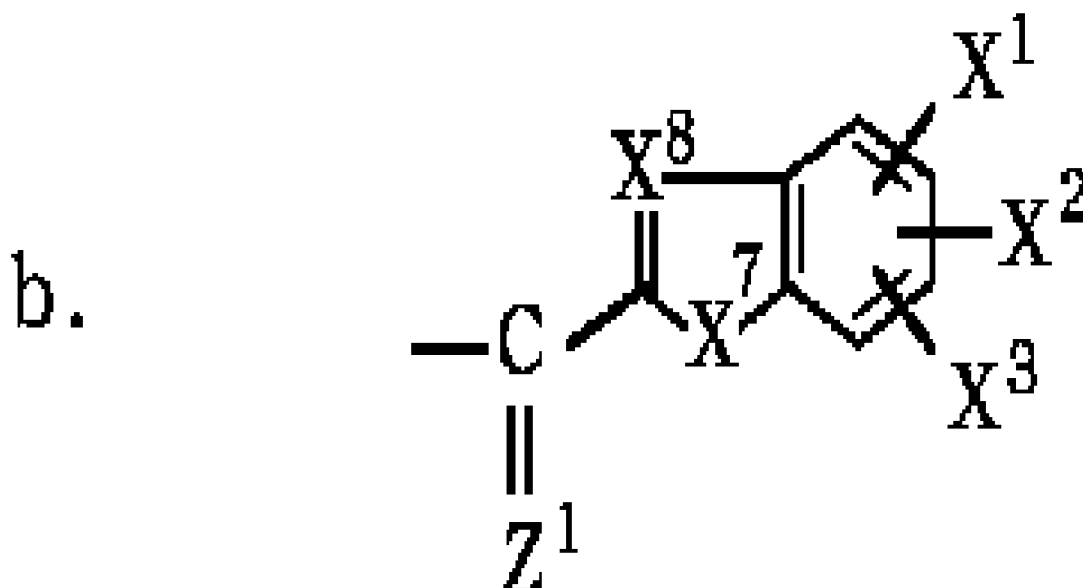
(As for $\text{R}^{⁴}$, $\text{R}^{⁵}$ same as description above) As for $\text{Z}^{¹}$ O, S, $\text{NR}^{⁴}$ (As for $\text{R}^{⁴}$ same as description above), as for n 0 - 2 is shown.

)、

)

【化 41】

[Chemical Formula 41]



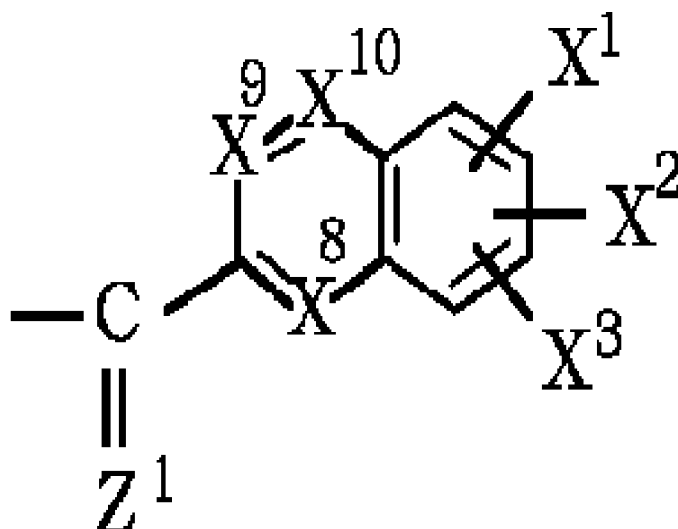
(X^7 は O、S または NH を示し、 X^8 は CH または N を示す (X^1 、 X^2 、 X^3 および Z^1 は前記と同じ))、

$\text{X}^{⁷}$ shows O, S or NH, $\text{X}^{⁸}$ shows CH or N, (As for $\text{X}^{¹}$, $\text{X}^{²}$, $\text{X}^{³}$ and $\text{Z}^{¹}$ same as description above),

【化 42】

[Chemical Formula 42]

c.



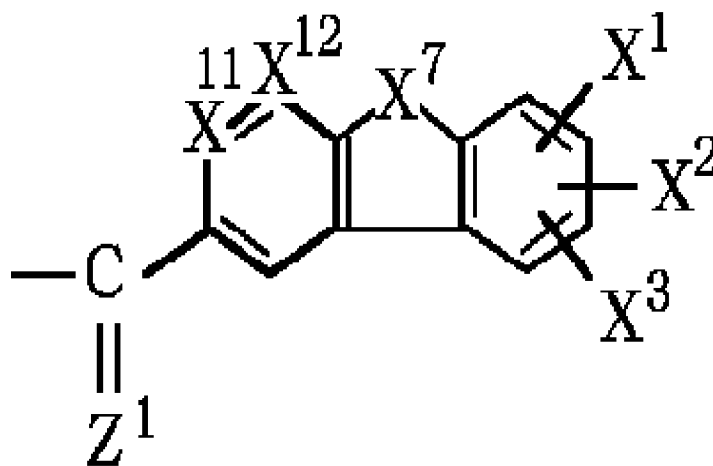
(X⁹ および X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す(X¹、X²、X³、X⁸ および Z¹ は前記と同じ)).

X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 43】

[Chemical Formula 43]

d.



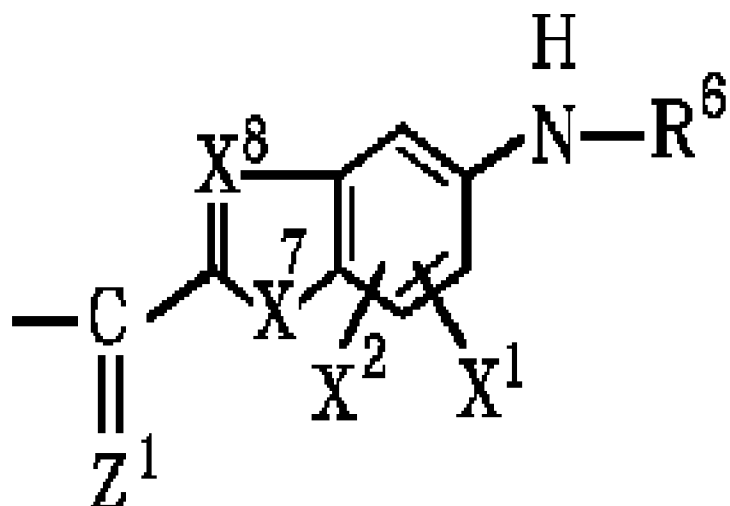
(X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す(X¹、X²、X³、X⁷ および Z¹ は前記と同じ)).

X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁷ and Z¹ same as description above),

【化 44】

[Chemical Formula 44]

e.



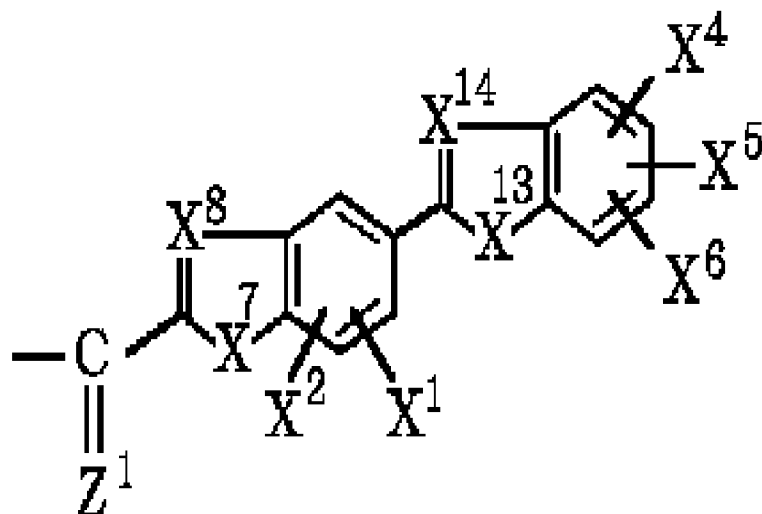
(R⁶ は式 a,b,c または d を示す (X¹、X²、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ。)、

(R⁶ shows type a, b, c or d, (As for X¹, X², X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above).)

【化 45】

[Chemical Formula 45]

f.

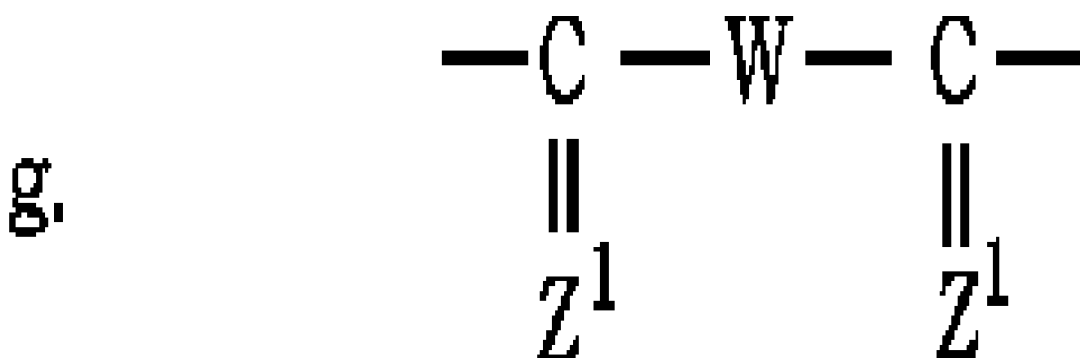


(X¹³ は O,S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す (X¹、X²、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))

X¹³ shows O, S or NH, X¹⁴ shows CH or N, (As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above)

【化 46】

[Chemical Formula 46]

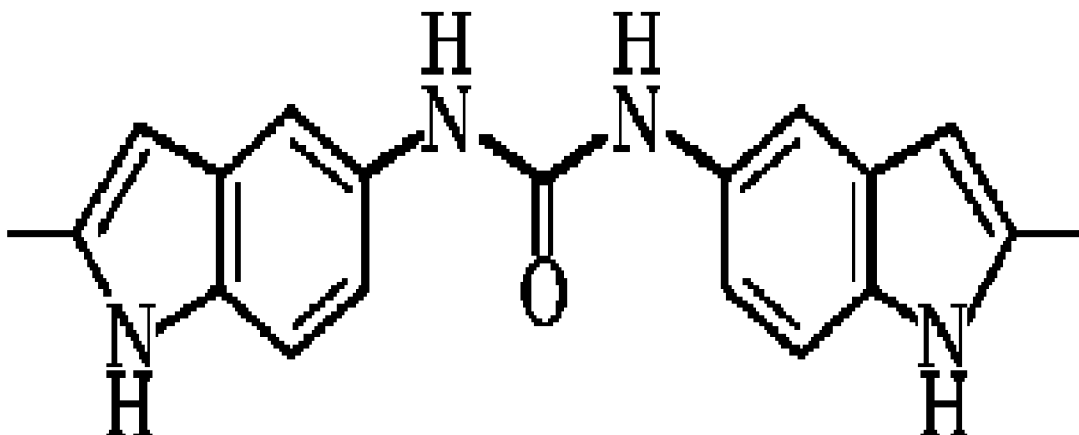


(W は、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}^2-(\text{CH}_2)_n-$ または)

(As for W, $-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-$, $-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-\text{Z}^{2\text{sup}2\text{sup}}-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}n\text{sub}}-$ or)

【化 47】

[Chemical Formula 47]



を示す(Z^1 は前記と同じ)。

It shows, (As for $\text{Z}^{1\text{sup}1\text{sup}}$ same as description above).

ここで Z^2 は S,O,NH を示し、m および n は互に独立して 0~16 である。

$\text{Z}^{2\text{sup}2\text{sup}}$ shows S, O, NH here, m and n is becoming independentmutually, 0 - 16.

)を、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す。

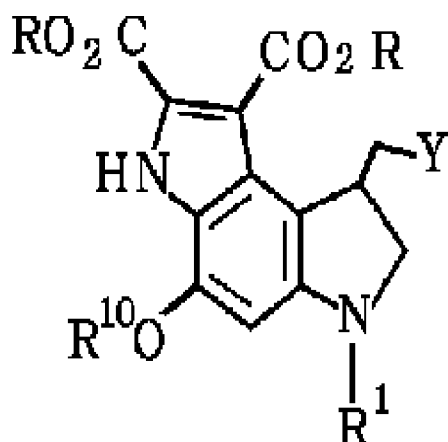
) Y shows halogen atom , aryl sulfonyloxy group , lower alkyl sulfonyloxy group , haloalkyl sulfonyloxy group or azido .

)で表わされる化合物の水酸基を生体内で分解可能な置換基で保護することを特徴とする下記一般式(3d)

) With hydroxy group of compound which is displayed with in-vivo the degradable below-mentioned General Formula which designates that it protects with substituent as feature (3 d)

【化 48】

[Chemical Formula 48]



(3d)

(式中、 R^{10} は生体内で分解可能な水酸基の保護基を示し、 R 、 R^1 および Y は前記と同じ。) で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed with
(In Formula, R^{10} degradable to show protecting
group of hydroxy group with in-vivo , as for R ,
 R^1 and Y same as description above.)

【請求項 6】

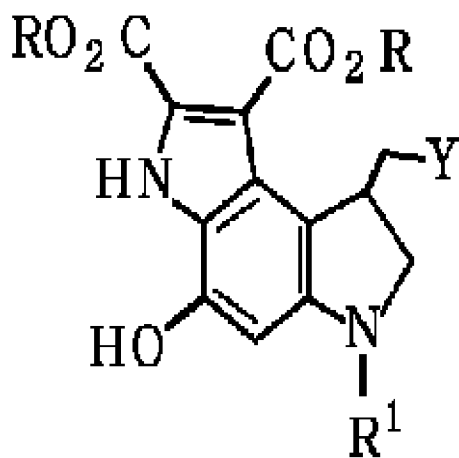
[Claim 6]

下記一般式(3c)

Below-mentioned General Formula (3 c)

【化 49】

[Chemical Formula 49]



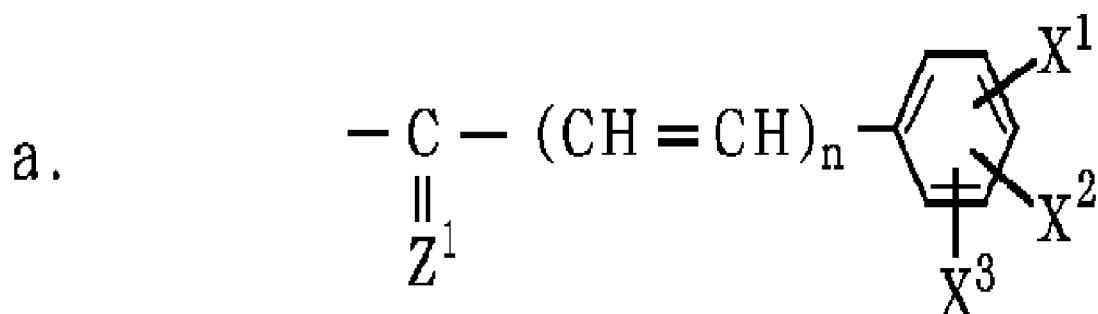
(3c)

(式中、 R は $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基を、 R^1 は α -アミノ酸残基及び、)

(In Formula, as for R lower alkyl group of
 $C_1 \sim C_4$, as for R^1 α -amino acid residue and,)

【化 50】

[Chemical Formula 50]

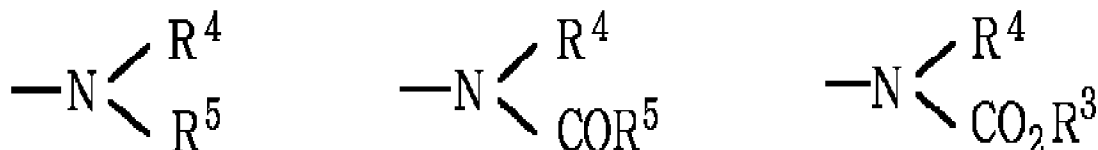


(X¹, X², X³ は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³ は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³ (R³ は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR³ (As for R³ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 51】

[Chemical Formula 51]

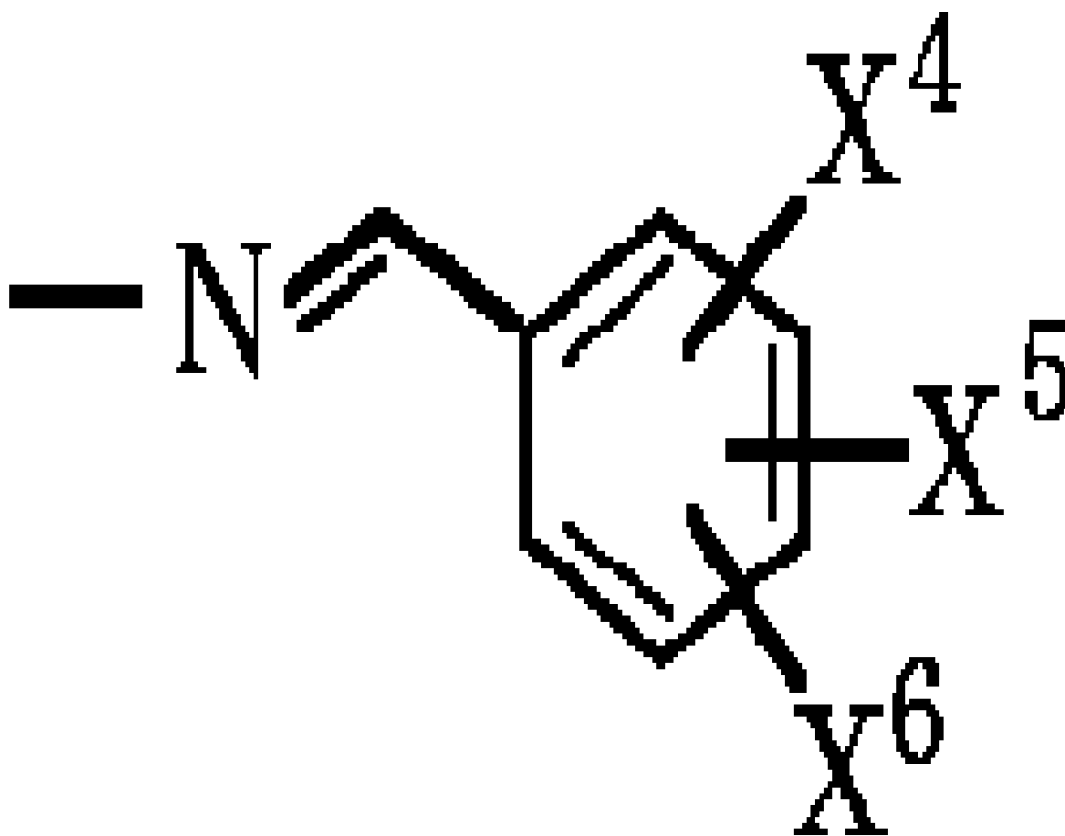


(R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す (R³ は前記と同じ))、

(R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, show lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched, (As for R³ same as description above).)

【化 52】

[Chemical Formula 52]

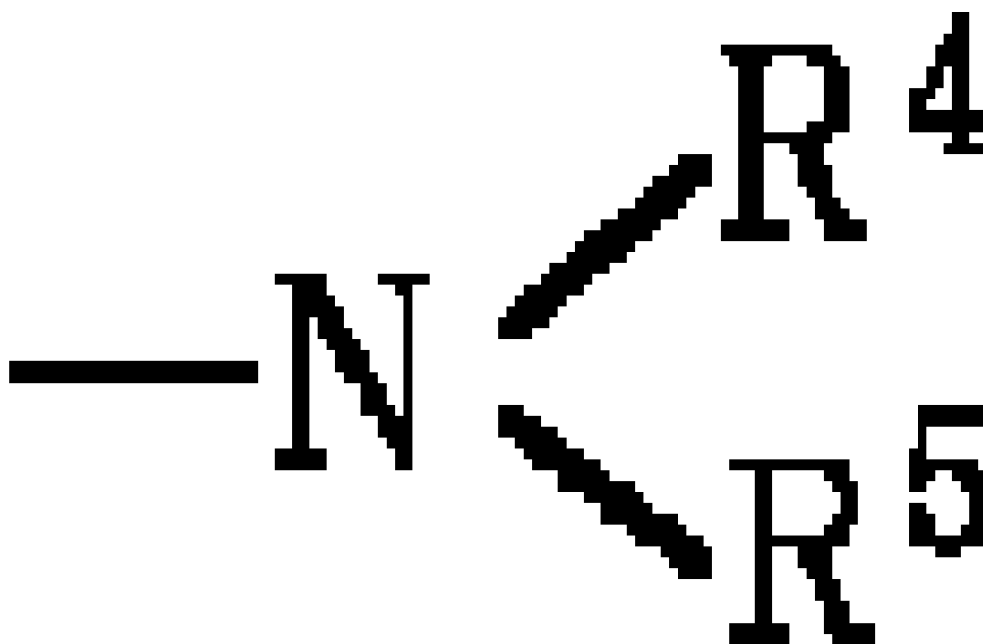


(X⁴、X⁵、X⁶ は互に独立して水素原子、OR³、または)

【化 53】

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³, or)

[Chemical Formula 53]

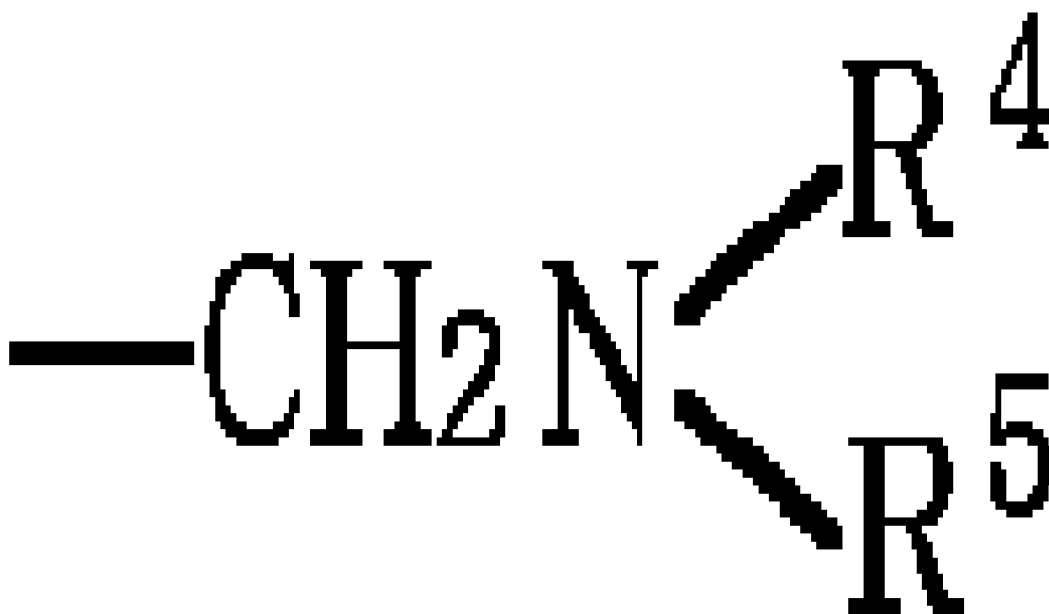


(ここで R³、R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(Here as for R³, R⁴, R⁵ same as description above)

【化 54】

[Chemical Formula 54]



(R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

【化 55】

[Chemical Formula 55]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、 Z^1 は O、S、 NR^4 (R^4 は前記と同じ)、 n は 0~2 を示す。

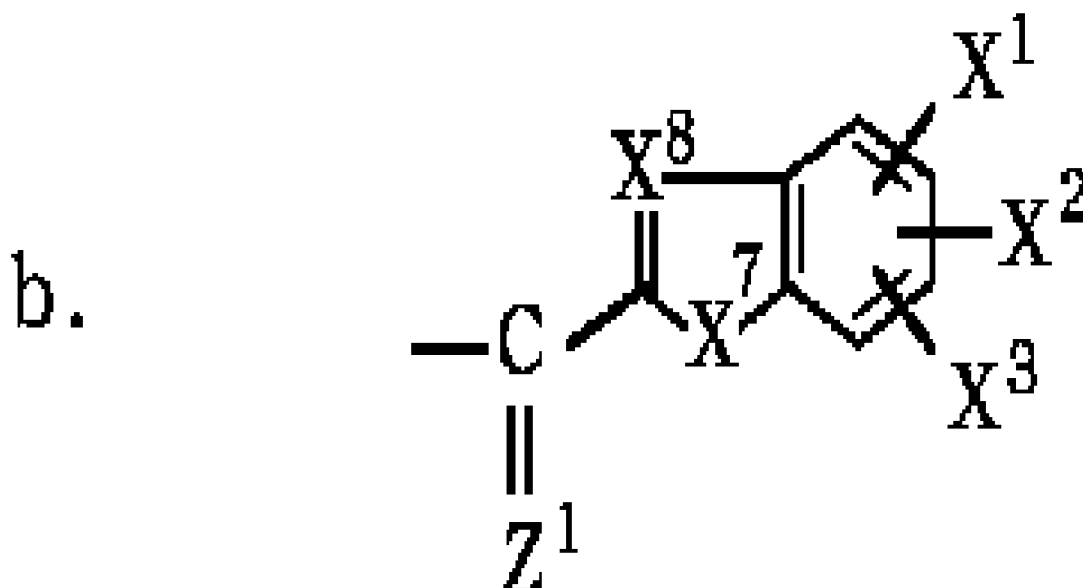
(As for $\text{R}^{⁴}$, $\text{R}^{⁵}$ same as description above) As for $\text{Z}^{¹}$ O, S, $\text{NR}^{⁴}$ (As for $\text{R}^{⁴}$ same as description above), as for n 0 - 2 is shown.

)、

)

【化 56】

[Chemical Formula 56]



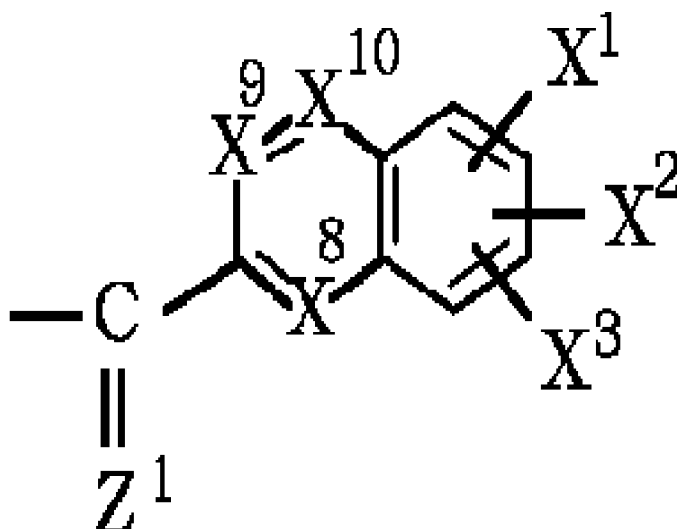
(X^7 は O、S または NH を示し、 X^8 は CH または N を示す (X^1 、 X^2 、 X^3 および Z^1 は前記と同じ))、

$\text{X}^{⁷}$ shows O, S or NH, $\text{X}^{⁸}$ shows CH or N, (As for $\text{X}^{¹}$, $\text{X}^{²}$, $\text{X}^{³}$ and $\text{Z}^{¹}$ same as description above),

【化 57】

[Chemical Formula 57]

c.



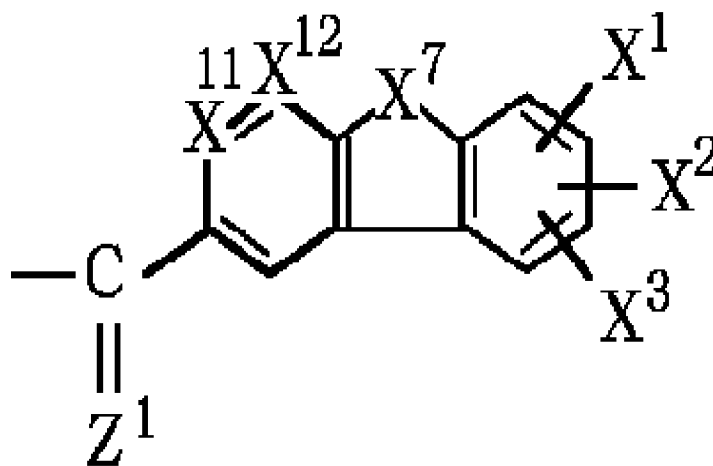
(X⁹ および X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す(X¹、X²、X³、X⁸ および Z¹ は前記と同じ)、

X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 58】

[Chemical Formula 58]

d.



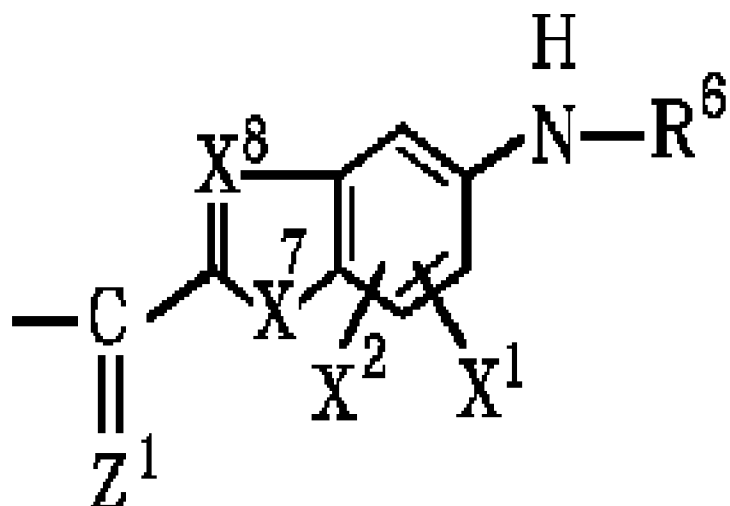
(X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す(X¹、X²、X³、X⁷ および Z¹ は前記と同じ)、

X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁷ and Z¹ same as description above),

【化 59】

[Chemical Formula 59]

e.



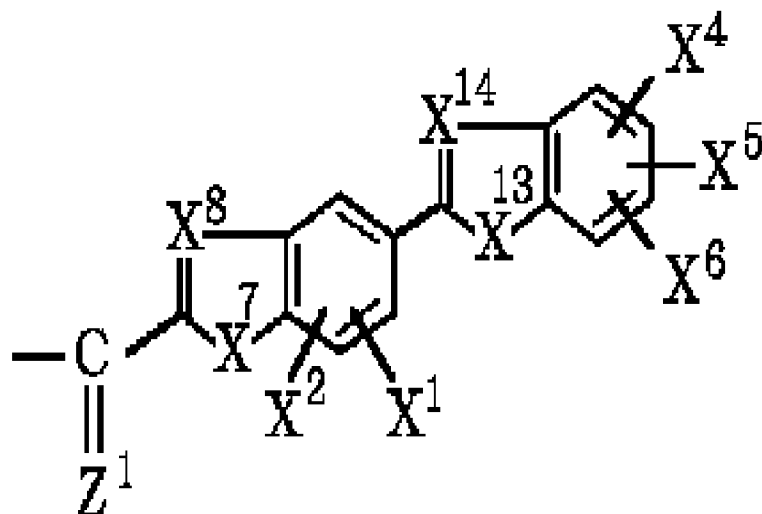
(R⁶ は式 a,b,c または d を示す (X¹、X²、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ)、

R⁶ shows type a, b, c or d, (As for X¹, X², X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 60】

[Chemical Formula 60]

f.

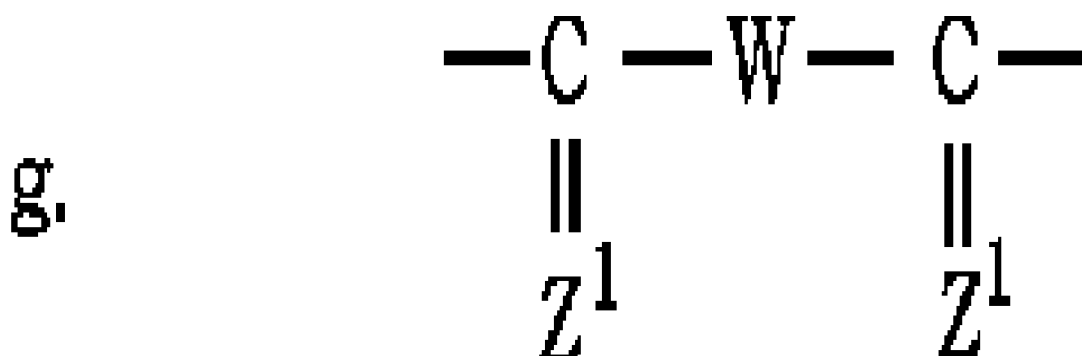


(X¹³ は O,S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す (X¹、X²、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))

X¹³ shows O, S or NH, X¹⁴ shows CH or N, (As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above)

【化 61】

[Chemical Formula 61]

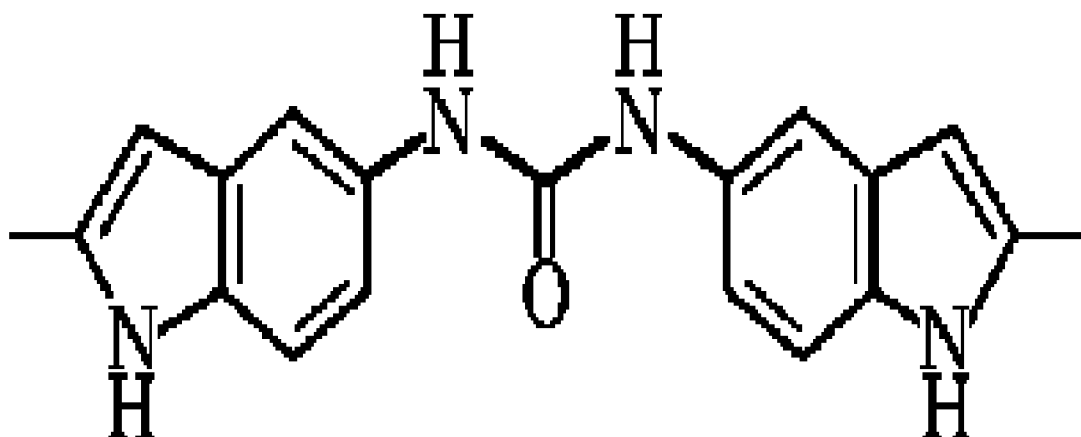


(W は、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}^2-(\text{CH}_2)_n-$ または)

(As for W, $-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-$, $-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}m\text{sub}}-\text{Z}^{\text{sup}2\text{sub}}-(\text{CH}_{2\text{sub}2\text{sub}})_{\text{sub}n\text{sub}}-$ or)

【化 62】

[Chemical Formula 62]



を示す(Z^1 は前記と同じ)。

It shows, (As for $\text{Z}^{\text{sup}1\text{sub}}$ same as description above).

ここで Z^2 は S,O,NH を示し、m および n は互に独立して 0~16 である。

$\text{Z}^{\text{sup}2\text{sub}}$ shows S, O, NH here, m and n is becoming independentmutually, 0 - 16.

)を、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す。

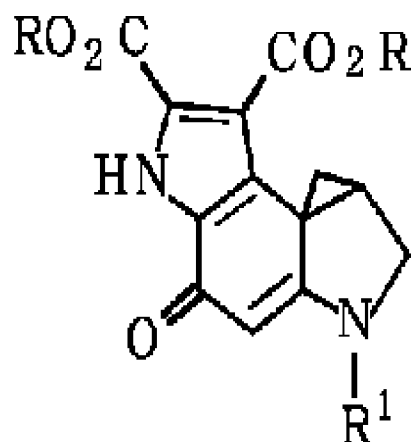
) Y shows halogen atom , aryl sulfonyloxy group , lower alkyl sulfonyloxy group , haloalkyl sulfonyloxy group or azido .

)で表わされる化合物を塩基触媒存在下で閉環することを特徴とする下記一般式(4a)

) With compound which is displayed under base catalyst existing ring closing thebelow-mentioned General Formula which designates that it does as feature (4 a)

【化 63】

[Chemical Formula 63]



(4 a)

(式中、R および R¹ は前記と同じ。) で表わされる化合物の製造方法。

manufacturing method . of compound which is displayed with
(In Formula, as for R and R¹ same as description above.)

【請求項 7】

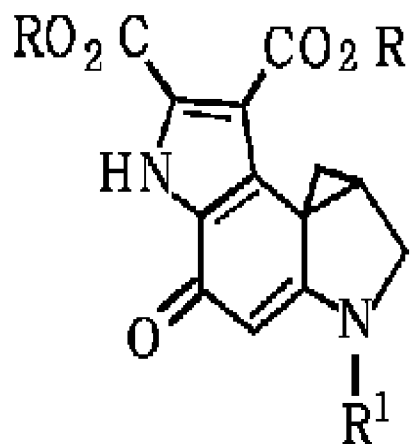
[Claim 7]

下記一般式(4a)

Below-mentioned General Formula (4 a)

【化 64】

[Chemical Formula 64]



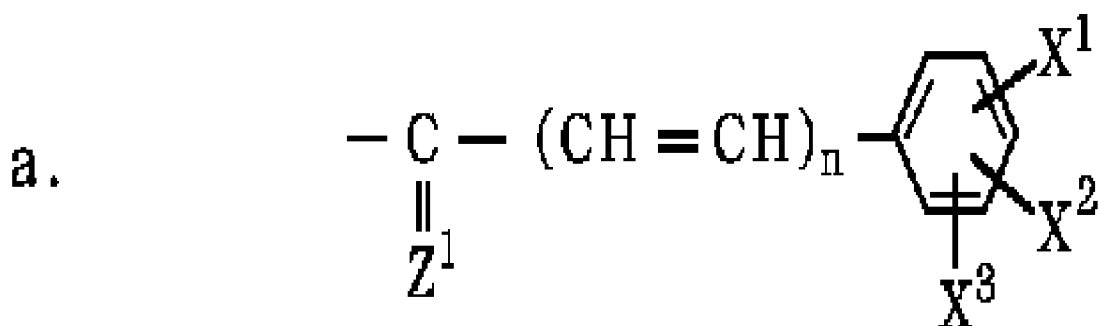
(4 a)

(式中、R は C₁~C₄ の低級アルキル基を、R¹ は α-アミノ酸残基及び、)

(In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for R¹ α-amino acid residue and,)

【化 65】

[Chemical Formula 65]

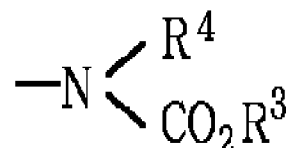
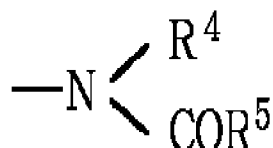
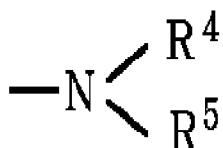


(X¹, X², X³ は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³ は置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³ (R³ は前記と同じ)、CH O、NO₂、)

(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of optionally substitutable straight or branched), the OCOR³ (As for R³ same as description above), CHO, NO₂,)

【化 66】

[Chemical Formula 66]

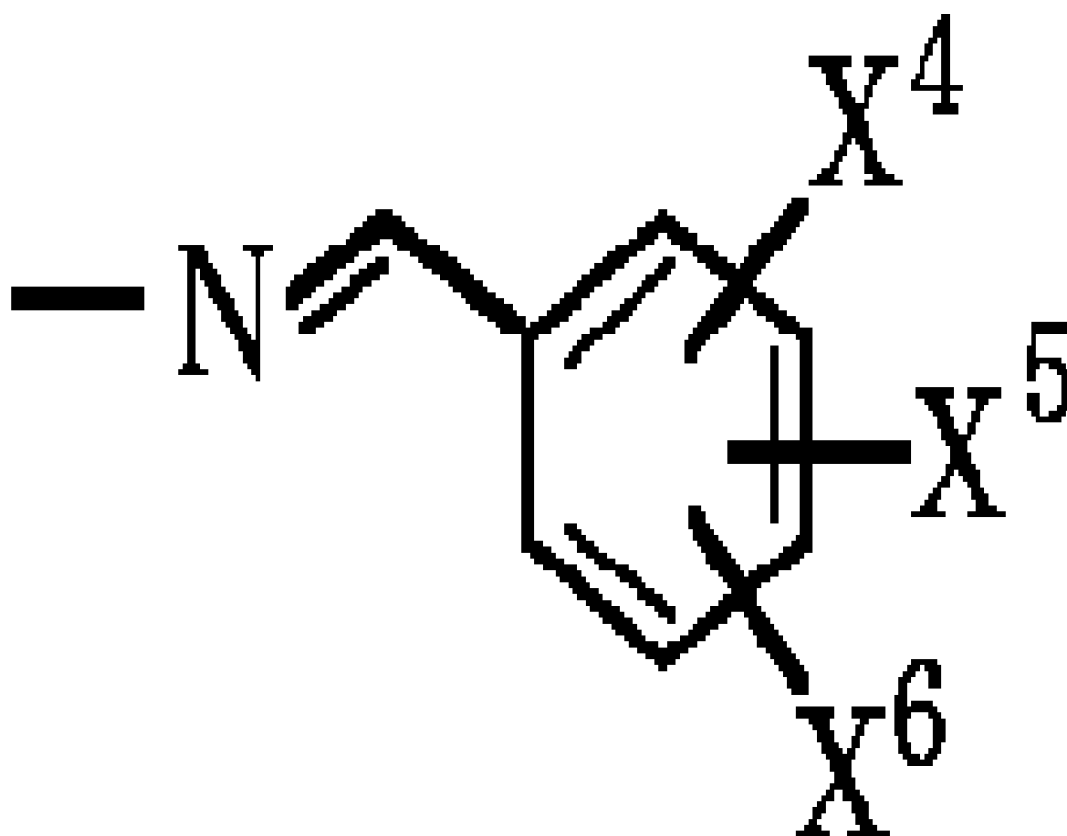


(R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す (R³ は前記と同じ))、

R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, show lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched, (As for R³ same as description above),

【化 67】

[Chemical Formula 67]

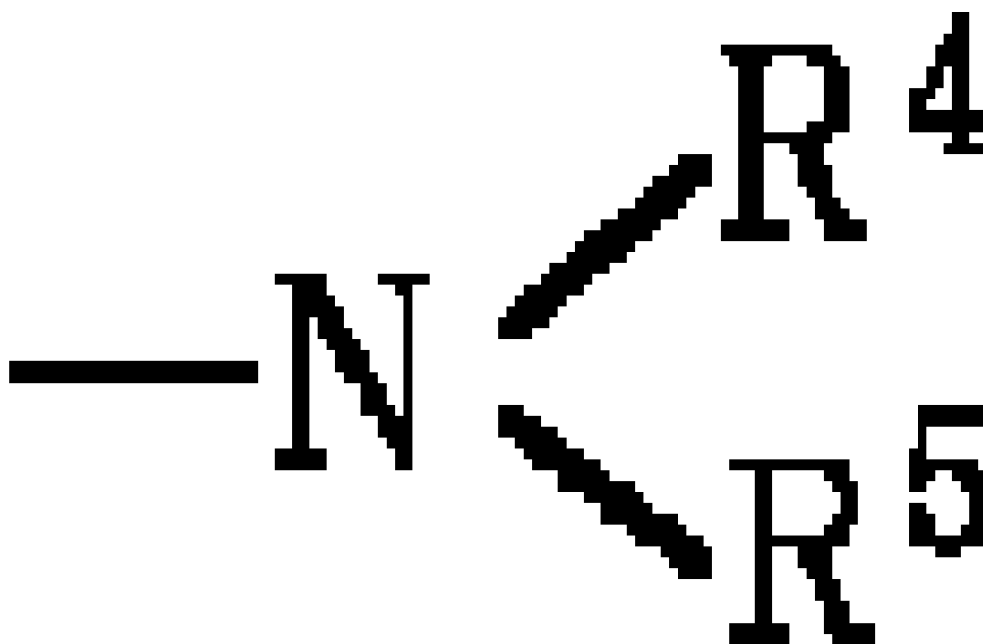


(X⁴、X⁵、X⁶ は互に独立して水素原子、OR³、または)

【化 68】

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³, or)

[Chemical Formula 68]

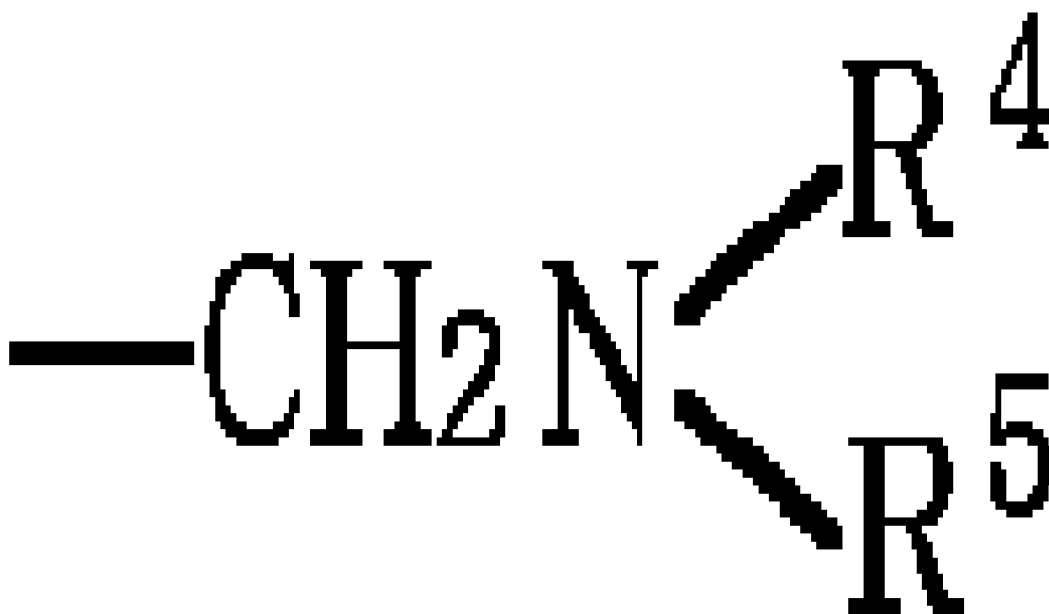


(ここで R^3 、 R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(Here as for $\text{R}^{\text{sup}3}$, $\text{R}^{\text{sup}4}$, $\text{R}^{\text{sup}5}$ same as description above)

【化 69】

[Chemical Formula 69]



(R^4 、 R^5 は前記と同じ)、

(As for $\text{R}^{\text{sup}4}$, $\text{R}^{\text{sup}5}$ same as description above)

【化 70】

[Chemical Formula 70]



(R⁴、R⁵は前記と同じ)、Z¹はO、S、NR⁴(R⁴は前記と同じ)、nは0~2を示す。

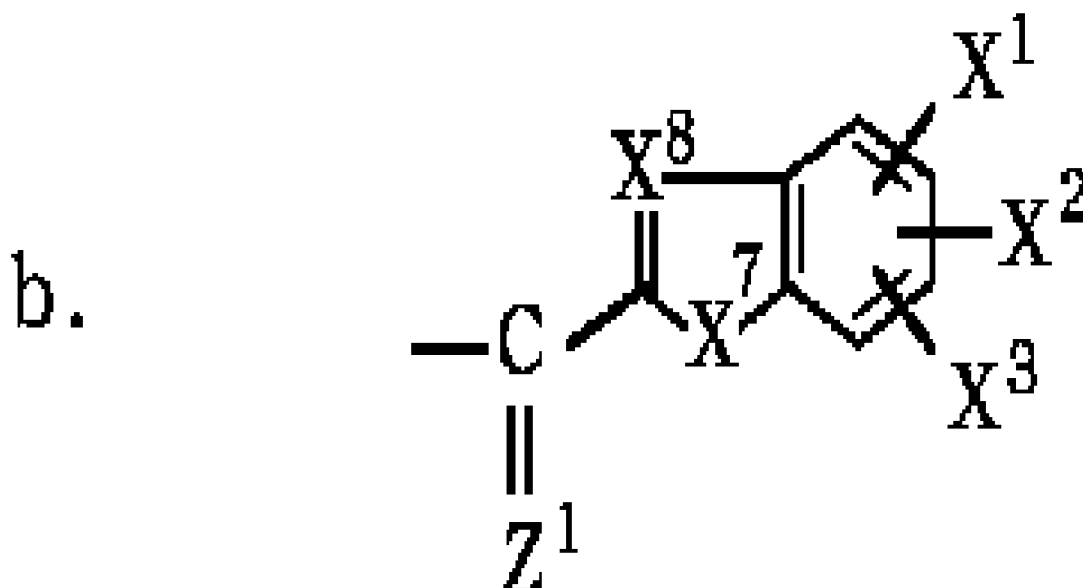
(As for R⁴, R⁵ same as description above) As for Z¹ O, S, NR⁴ (As for R⁴ same as description above), as for n 0 - 2 is shown.

)、

)

【化 71】

[Chemical Formula 71]



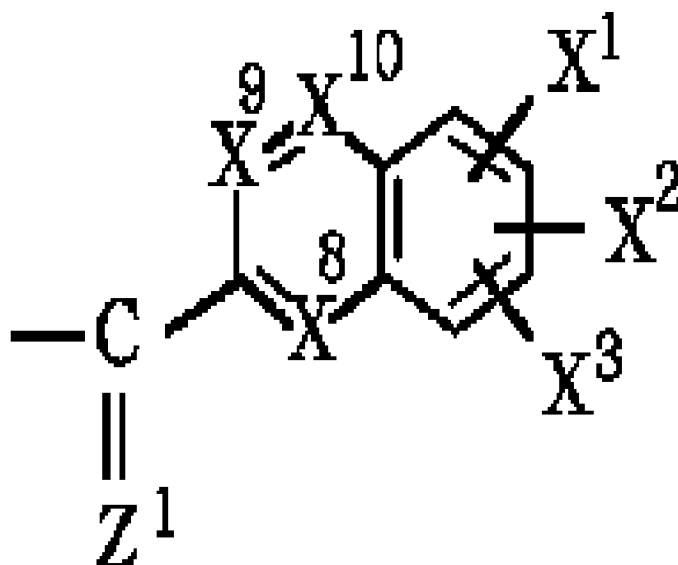
(X⁷はO,SまたはNHを示し、X⁸はCHまたはNを示す(X¹、X²、X³およびZ¹は前記と同じ))、

X⁷ shows O, S or NH, X⁸ shows CH or N, (As for X¹, X², X³ and Z¹ same as description above),

【化 72】

[Chemical Formula 72]

c.



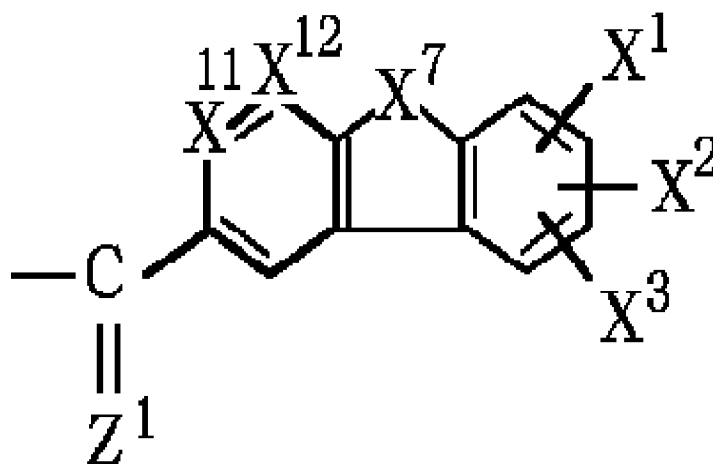
(X⁹ および X¹⁰ は互に独立して CH または N を示す(X¹、X²、X³、X⁸ および Z¹ は前記と同じ)).

X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 73】

[Chemical Formula 73]

d.



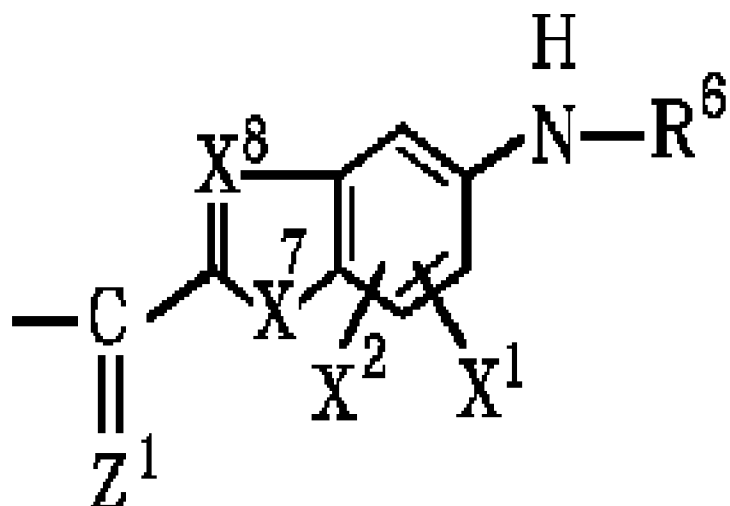
(X¹¹ 及び X¹² は互に独立して CH または N を示す(X¹、X²、X³、X⁷ および Z¹ は前記と同じ)).

X¹¹ and X¹² becoming independent mutually, show CH or N, (As for X¹, X², X³, X⁷ and Z¹ same as description above),

【化 74】

[Chemical Formula 74]

e.



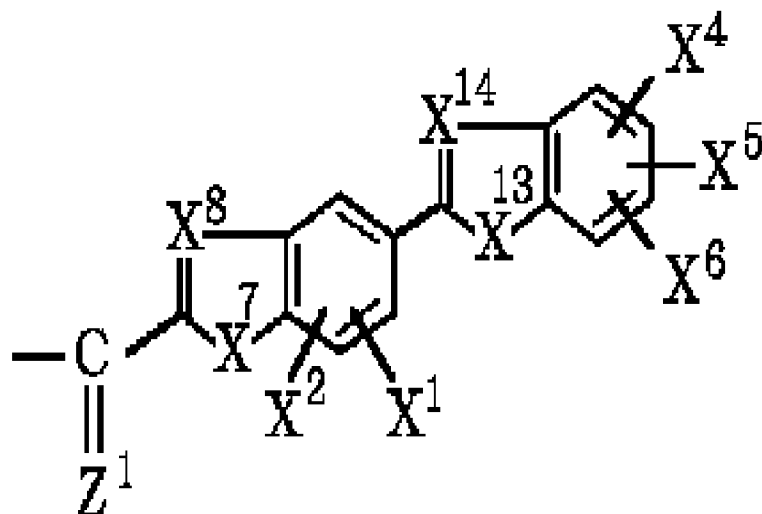
(R⁶ は式 a,b,c または d を示す (X¹、X²、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))、

R⁶ shows type a, b, c or d, (As for X¹, X², X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above),

【化 75】

[Chemical Formula 75]

f.

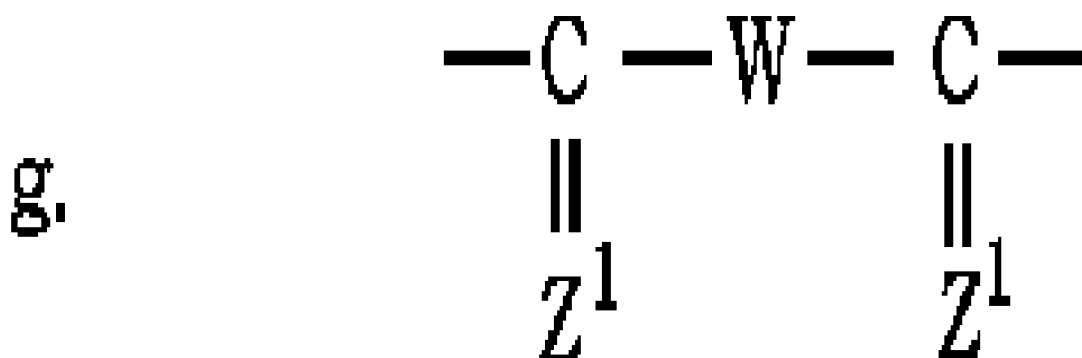


(X¹³ は O,S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す (X¹、X²、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))

X¹³ shows O, S or NH, X¹⁴ shows CH or N, (As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above)

【化 76】

[Chemical Formula 76]

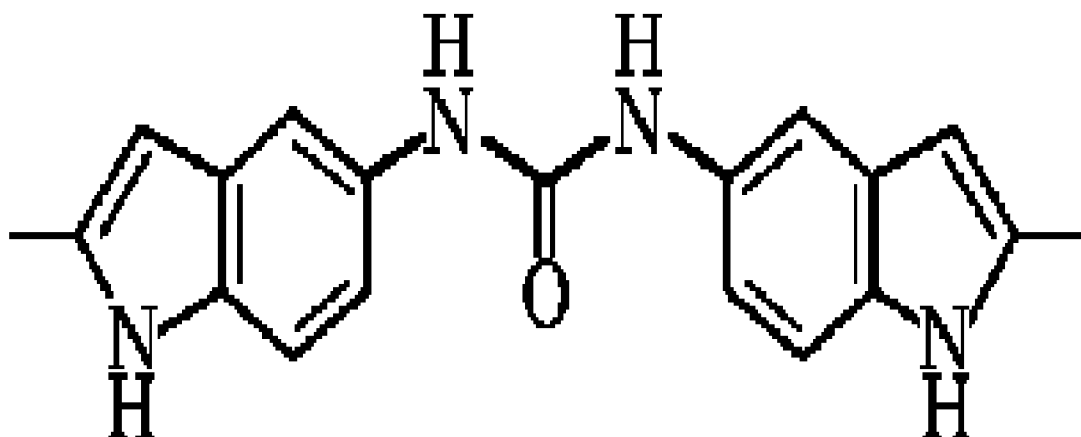


(W は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-Z^2-(CH_2)_n-$ または)

(As for W, $-(CH_{₂})_{_m-}$, $-(CH_{₂})_{_m-Z^{²}-$
 $(CH_{₂})_{_m-Z^{²-}$
 $(CH_{₂})_{_n-}$ or)

【化 77】

[Chemical Formula 77]



を示す(Z^1 は前記と同じ)。

It shows, (As for $Z^{¹}$ same as description above).

ここで Z^2 は S,O,NH を示し、m および n は互に独立して 0~16 である。

$Z^{²}$ shows S, O, NH here, m and n is becoming independently mutually, 0 - 16.

)を示す。

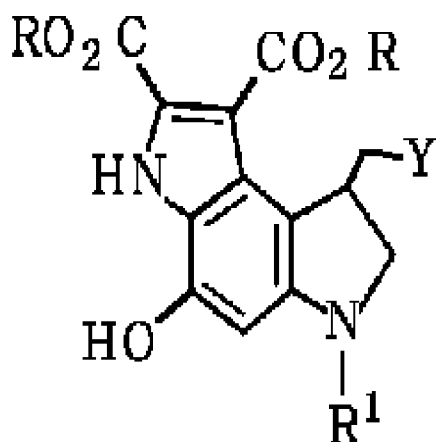
) It shows.

)で表される化合物に酸を付加させることを特徴とする下記一般式(3c)

) With below-mentioned General Formula which designates that acid is added to compound which is displayed as feature (3 c)

【化 78】

[Chemical Formula 78]



(3c)

(式中、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す(R および R¹ は前記と同じ。))で表わされる化合物の製造方法。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は抗菌、抗腫瘍活性を有する新規 1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジエステル誘導体及び 1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ピロロ[3,2-e]インドール-4(5H)-オン-6,7-ジカルボン酸ジエステル誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学上許容される塩に関する。

【0002】

【従来技術】

抗菌活性、抗腫瘍活性を有する抗生物質として CC-1065 が「ジャーナルオブ アンチバイオティクス(J.Antibiotics)」31 巻、1211 頁(1978)、同 34 巻、1119 頁(1981)、USP4169888 号に、また類似の構造を有するデュオカルマイシン A 及びその類縁体が WO87/06265 号、EP0318056 号、「ジャーナル オブ アンチバイオティクス」42 巻、1229 頁(1989 年)、特開平 4-99774 号に開示されている。

【0003】

さらに CC-1065 の誘導体が特開昭 60-193989 号、特表平 2-502005 号に、またデュオカルマイシン類の誘導体が特開平 3-7287 号、特開平 3-

manufacturing method . of compound which is displayed with (In Formula, Y shows halogen atom , aryl sulfonyloxy group , alkyl sulfonyloxy group , haloalkyl sulfonyloxy group or azido , (As for R and R^¹ same as description above).)

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention novel 1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo {3 and 2 -e } indole -7, 8-dicarboxylic acid diester derivative and 1, 2, 8 and 8 a- [tetrahydrosikupropuopa] {c } pyrrolo {3 and 2 -e } indole -4 which possess antimicrobial , antineoplastic activity (5 H) -on -6, 7-dicarboxylic acid diester derivative , regards optical isomer and those pharmacologically acceptable salt .

[0002]

[Prior Art]

CC-1065 "journal of [anchibaotikkusu] (Journal of Antibiotics (0021 - 8820) ics) " Vol.31 , 1211page (1978), same Vol.34 , 1119page (1981), in United States Patent 4169888 number, the[deyuokarumaishin] A and its analog which in addition possess similar structure the WO 87/06265 number and EP 0318056 number, "Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions [anchibaotikkusu] " Vol.42 , 1229page (1989) , is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 4- 99774 number as antibiotic which possesses antibiotic activity , antineoplastic activity .

[0003]

Furthermore derivative of CC-1065 in Japan Unexamined Patent Publication Showa 60-193989 number and Japanese Publication of International Patent Application 2- 502005

128379 号、EP0354583 号、EP0406749 号に開示されている。

これらはいずれも天然物の基本骨格をそのまま利用しているか、天然物からの化学修飾から誘導されたものである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

癌の治療法として外科的切除法、X 線による放射線療法、および化学療法剤による薬物療法等が臨床で用いられている。

これらのうちで化学療法剤による薬物療法は、体の各部位に広がった癌や末期癌に対して唯一の治療法である。

本来、患者の負担が最も少ないと思われるこの薬物療法が実際は強い副作用のため、患者に対してひどい苦痛を与えている。

また、化学療法剤のうちで細胞増殖の速い白血病に対しては有効性を示すものの、増殖の遅い固形腫瘍に対して有効性が低いものが多い。

このような理由で化学療法剤による癌治療は必ずしも第一選択的に行なわれてはいない。

【0005】

本発明者らはこのような化学療法剤の現状を踏まえ、癌細胞に対して選択性が高く固形腫瘍に対しても有効でしかも低毒性な化合物の探索に取り組んだ。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは下記一般式(1)及び(2)

【0007】

【化 79】

number, in addition derivative of [deyuokarumaishin] is disclosed in Japan Unexamined Patent Publication Hei 3-7287 number, Japan Unexamined Patent Publication Hei 3-128379 number, EP 0354583 number and EP 0406749 number.

These in each case whether it utilizes basic backbone of natural product thatway, are something which was induced from chemical modification from natural product .

【0004】

[Problems to be Solved by the Invention]

With surgical ablation , x-ray radiation therapeutic method , and with chemotherapy drug psychopharmacologic treatment etc are usedwith clinic as treatment method of cancer .

Among these psychopharmacologic treatment is treatment method of only one with chemotherapy drug vis-a-vis cancer and end stage cancer which spread to each site of thebody.

Originally, this psychopharmacologic treatment which is thought that burden of patient isleast, really because of strong side effect , has given terrible pain vis-a-vis patient .

In addition, although effectiveness is shown vis-a-vis leukemia where the cell growth is fast among chemotherapy drug , those where effectiveness is low vis-a-vis solid tumor whose multiplication is slow are many.

In reason a this way with chemotherapy drug , cancer therapy it is not alwaysdone first choice .

【0005】

these inventors on basis of present state of chemotherapy drug a this way,vis-a-vis cancer cell selectivity being effective vis-a-vis solid tumor highly, furthermore low toxicity tackled search of compound .

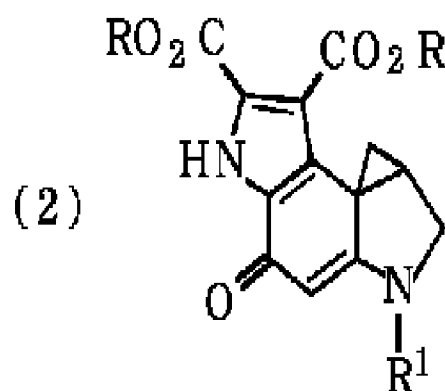
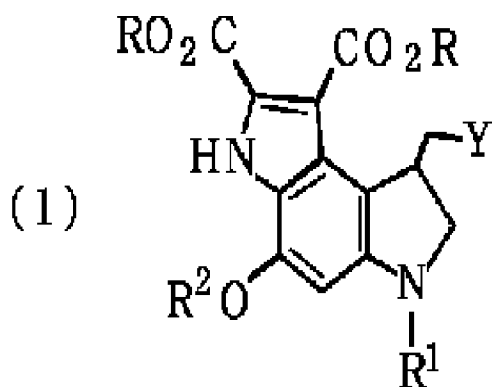
【0006】

[Means to Solve the Problems]

As for these inventors below-mentioned General Formula (1) and (2))

【0007】

[Chemical Formula 79]



【0008】

[式中、RはC₁~C₄の低級アルキル基を、R¹はα-アミノ酸残基及び、]

[0008]

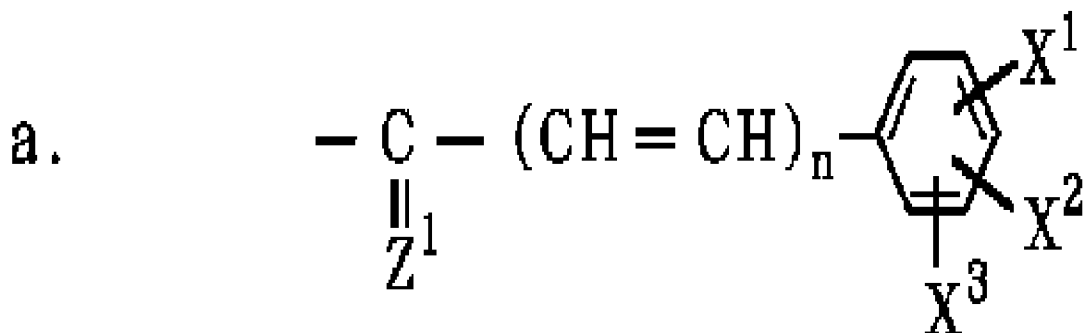
[In Formula, as for R lower alkyl group of C₁~C₄, as for R¹ α-amino acid residue and,]

【0009】

【化 80】

[0009]

[Chemical Formula 80]



【0010】

(X¹、X²、X³は互に独立して水素原子、OH、OR³ (R³は直鎖または分枝状の置換されていてもよいC₁~C₆の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基)、OCOR³(R³は前記と同じ)、CHO、NO₂、)

[0010]

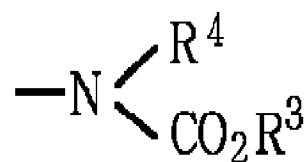
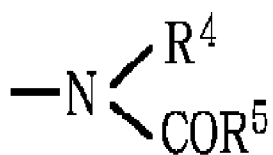
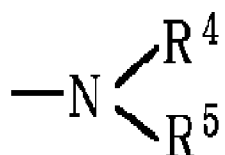
(As for X¹, X², X³ becoming independent mutually, hydrogen atom, OH, OR³ (As for R³ lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of optionally substitutable C₁~C₆ of straight or branched), the OCOR³ (As for R³ same as description above), CHO, NO₂,)

【0011】

【化 81】

[0011]

[Chemical Formula 81]



【0012】

(R⁴ 及び R⁵ は互に独立して水素原子、置換されていてもよい直鎖または分枝状の C₁~C₆ の低級アルキル基、置換されていてもよいアリール基を示す(R³ は前記と同じ。)

[0012]

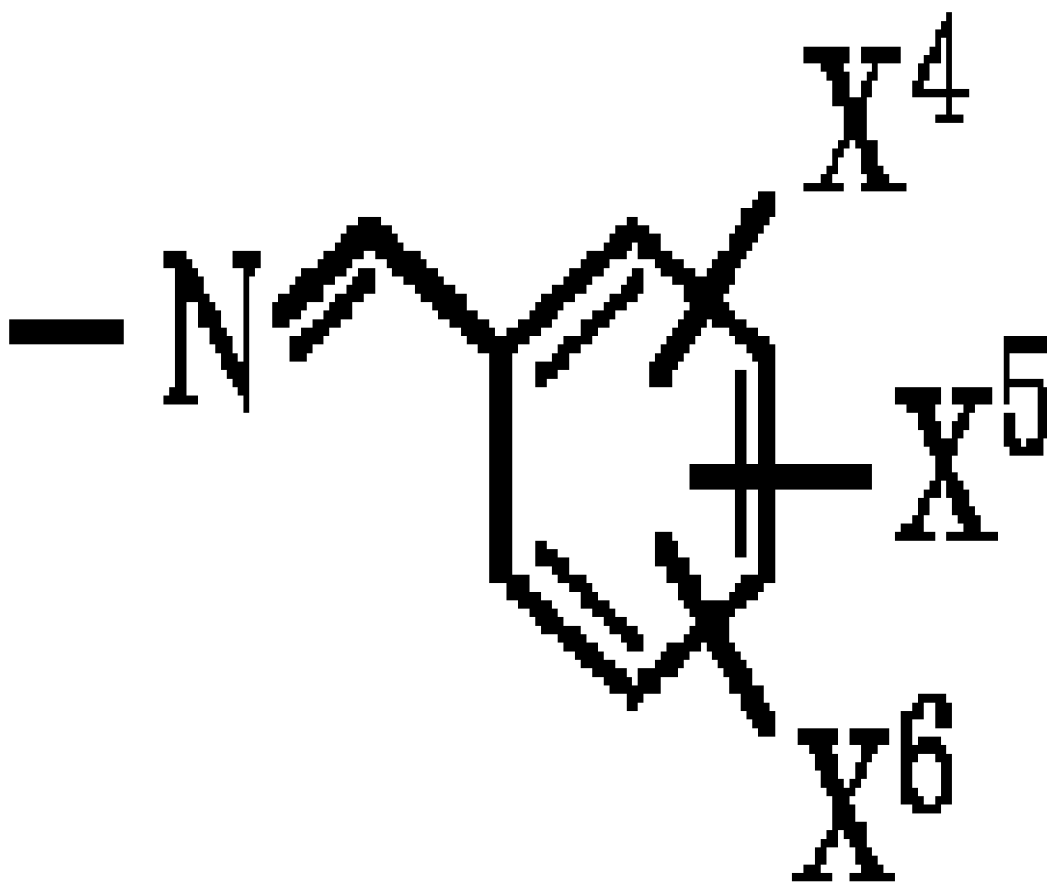
(R⁴ and R⁵ becoming independent mutually, show lower alkyl group, optionally substitutable aryl group of C₁~C₆ of hydrogen atom, optionally substitutable straight or branched, (As for R³ same as description above).)

【0013】

【化 82】

[0013]

[Chemical Formula 82]



【0014】

(X⁴、X⁵、X⁶ は互に独立して水素原子、OR³ または)

[0014]

(As for X⁴, X⁵, X⁶ becoming independent mutually, hydrogen atom, OR³ or other group)

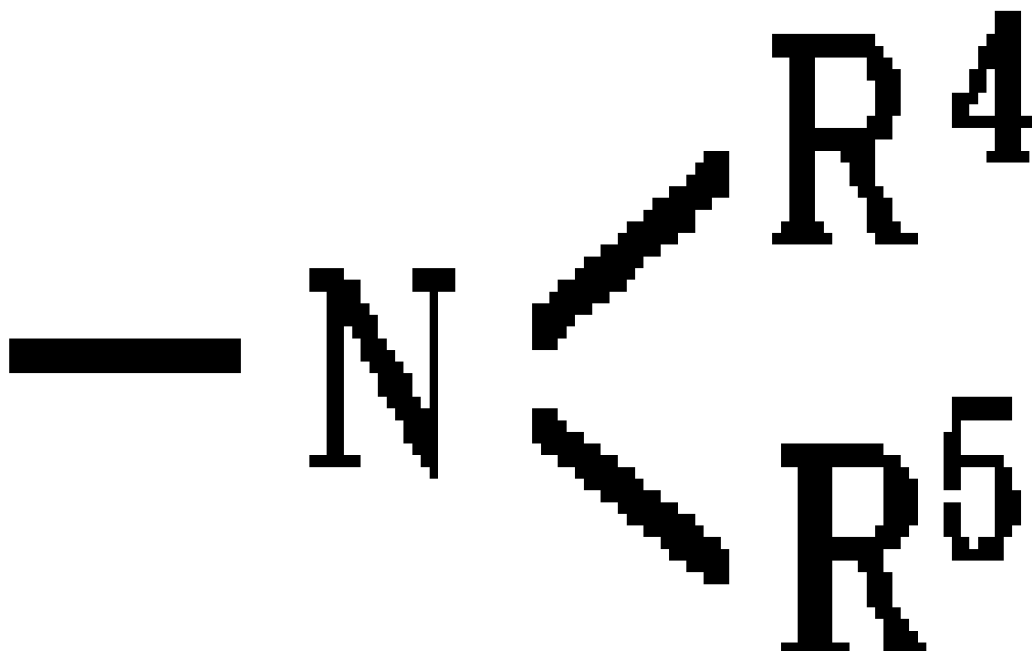
【0015】

【化 83】

OR³ or)

[0015]

[Chemical Formula 83]



【0016】

(ここで R³、R⁴、R⁵ は前記と同じ)、

【0017】

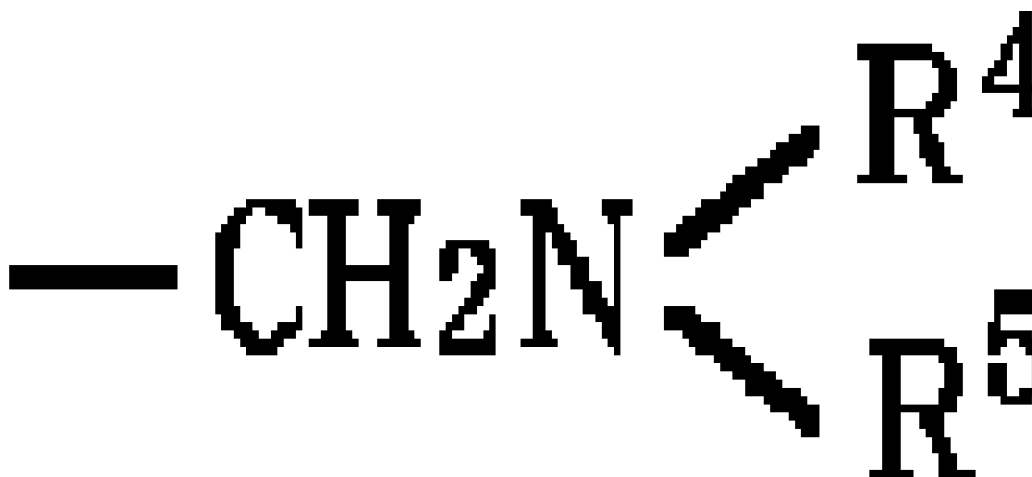
【化 84】

[0016]

(Here as for R³, R⁴, R⁵ same as description above)

[0017]

[Chemical Formula 84]



【0018】

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、

[0018]

(As for R⁴, R⁵ same as description above)

【0019】

【化 85】

[0019]

[Chemical Formula 85]



【0020】

(R⁴、R⁵は前記と同じ)、Z¹はO、S、NR⁴(R⁴は前記と同じ)、nは0~2を示す。

[0020]

(As for R⁴, R⁵ same as description above) As for Z¹ O, S, NR⁴ (As for R⁴ same as description above), as for n 0 - 2 is shown.

)、

【0021】

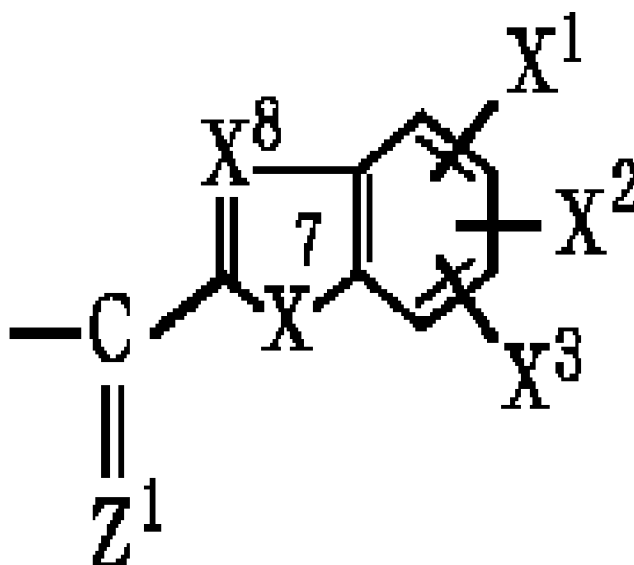
【化 86】

)

[0021]

[Chemical Formula 86]

b.



【0022】

(X⁷はO,SまたはNHを示し、X⁸はCHまたはNを示す(X¹、X²、X³およびZ¹は前記と同じ。)、

[0022]

(X⁷ shows O, S or NH, X⁸ shows CH or N, (As for X¹, X², X³ and Z¹ same as description above).)

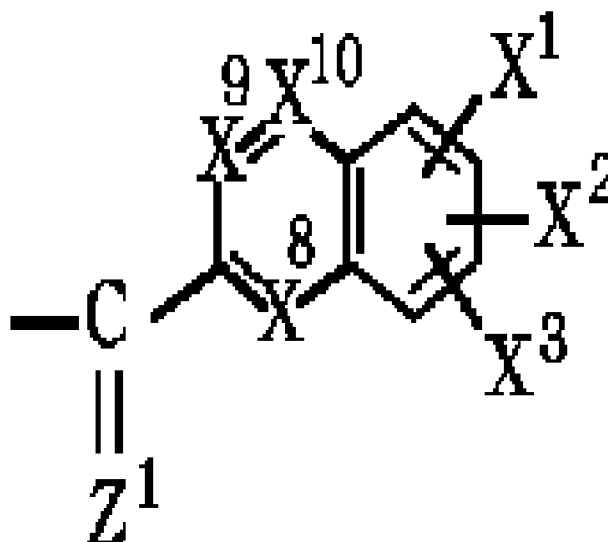
【0023】

【化 87】

[0023]

[Chemical Formula 87]

c.



【0024】

(X⁹およびX¹⁰は互に独立してCHまたはNを示す(X¹、X²、X³、X⁸およびZ¹は前記と同じ。)、

[0024]

(X⁹ and X¹⁰ becoming independent mutually, show CH or N, (As for

示す(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^8 および Z^1 は前記と同じ。)、

$X^{¹}$, $X^{²}$, $X^{³}$, $X^{⁸}$ and $Z^{¹}$ same as description above).)

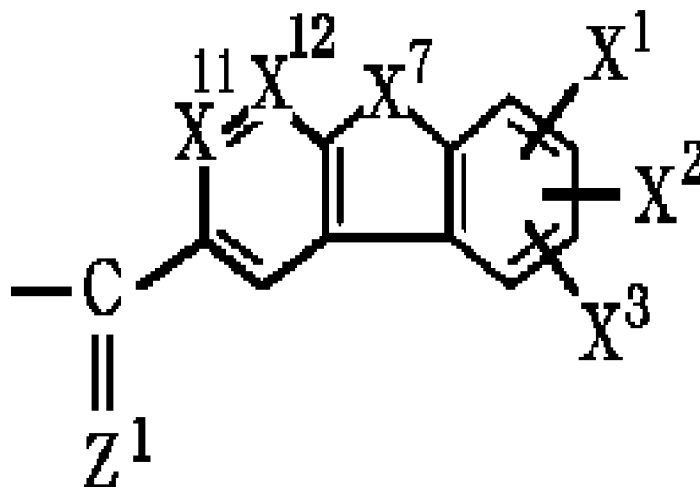
【0025】

[0025]

【化 88】

[Chemical Formula 88]

d.



【0026】

X^{11} 及び X^{12} は互に独立して CH または N を示す(X^1 、 X^2 、 X^3 および Z^1 は前記と同じ)、

[0026]

$X^{¹¹}$ and $X^{¹²}$ becoming independent mutually, show CH or N, (As for $X^{¹}$, $X^{²}$, $X^{³}$ and $Z^{¹}$ same as description above),

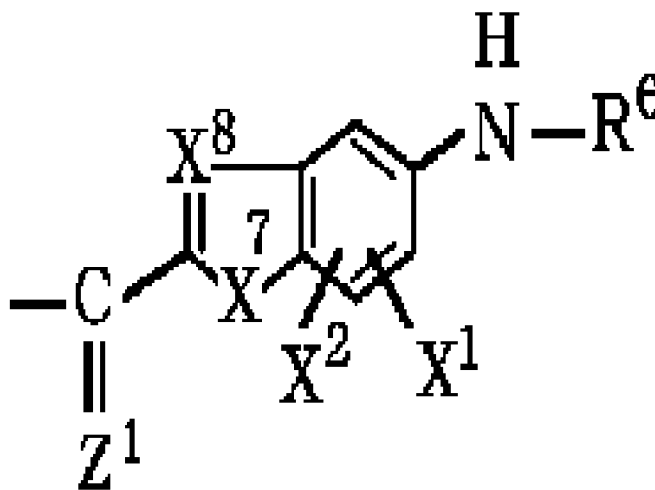
【0027】

[0027]

【化 89】

[Chemical Formula 89]

e.



【0028】

[0028]

(R⁶ は式 a,b,c または d を示す (X₁、X₂、X₇、X₈ および Z¹ は前記と同じ))、

R⁶ shows type a, b, c or d, (As for X₁, X₂, X₇, X₈ and Z¹ same as description above),

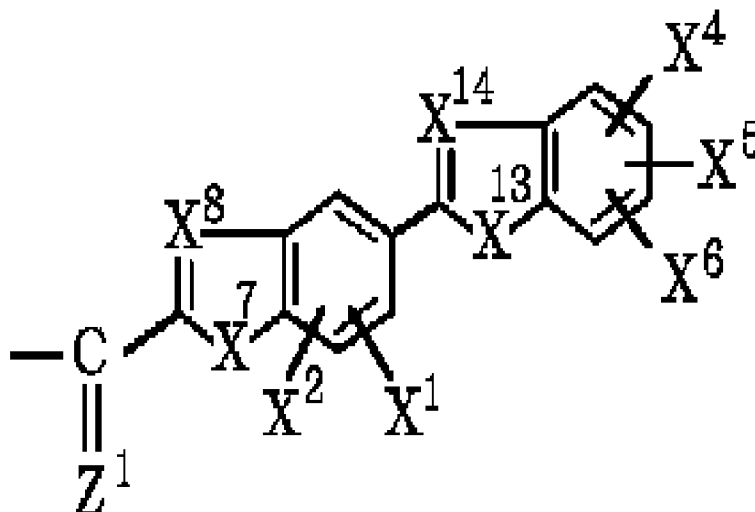
【0029】

[0029]

【化 90】

[Chemical Formula 90]

f.



【0030】

(X¹³ は O,S または NH を示し、X¹⁴ は CH または N を示す (X¹、X²、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸ および Z¹ は前記と同じ))

[0030]

X¹³ shows O, S or NH, X¹⁴ shows CH or N, (As for X¹, X², X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and Z¹ same as description above)

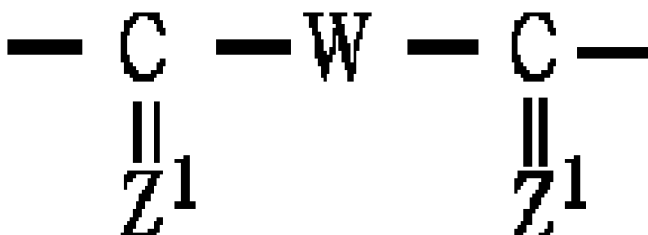
【0031】

[0031]

【化 91】

[Chemical Formula 91]

g.



【0032】

(W は、-(CH₂)_m-, -(CH₂)_m-Z²-((CH₂)_n-, または)

[0032]

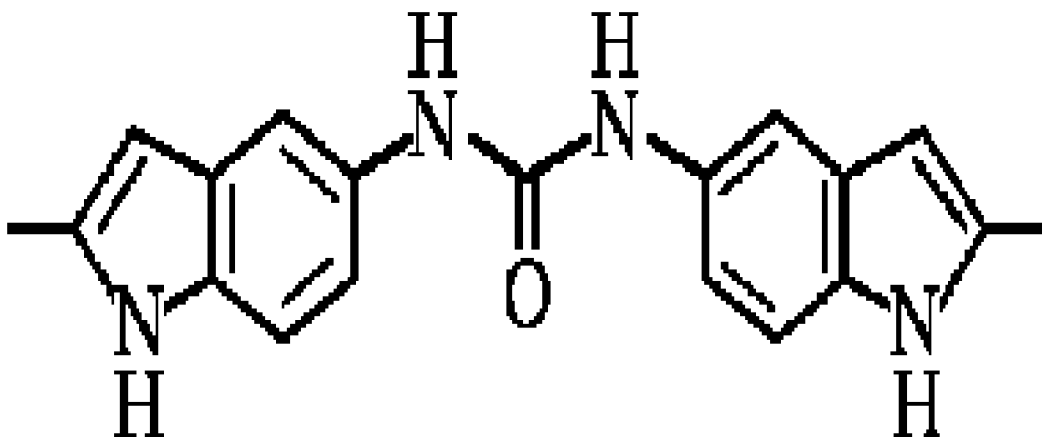
(As for W, - (CH₂)_m-, - (CH₂)_m-Z²-, - (CH₂)_n-, or)

【0033】

[0033]

【化 92】

[Chemical Formula 92]



【0034】

を示す(Z^1 は前記と同じ)。

ここで Z^2 は S, O, NH を示し、m および n は互に独立して 0~16 である。

)を、 R^2 は水素原子、水酸基の保護基、または生体内で分解可能な置換基を、Y はハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ハロアルキルスルホニルオキシ基またはアジドを示す。

]で表わされるピロロインドールジカルボン酸ジエステル誘導体、その光学活性体並びにそれらの薬理学上許容される塩が優れた抗菌作用及び抗腫瘍作用を有し、しかも癌細胞に対する選択性が高く低毒性であることを見出した。

【0035】

ここでアミノ基の保護基とはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等の炭素数 2~7 の直鎖状または分枝状低級アルコキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基、2,2,2-トリクロロ-1,1-ジメチルエトキシカルボニル基等のハロアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基等の置換または無置換アラルキルオキシカルボニル基を意味する。

水酸基の保護基とはメチル基、エチル基等の $C_1 \sim C_4$ の低級アルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、ベンツヒドリル基、トリチル基等の置換または無置換のアラルキル基等を意味する。

【0034】

It shows, (As for $Z^{¹}$ same as description above).

$Z^{²}$ shows S, O, NH here, m and n is becoming independent mutually, 0 - 16.

) As for $R^{²}$ degradable substituent, as for Y halogen atom, aryl sulfonyloxy group, lower alkyl sulfonyloxy group, haloalkyl sulfonyloxy group or azido is shown with protecting group, or in-vivo of hydrogen atom, hydroxy group.

] With it possessed optical isomer of pyrrolo indole dicarboxylic acid diester derivative, which is displayed and the antibacterial action and antineoplastic activity where those pharmacologically acceptable salt are superior, furthermore the selectivity for cancer cell to be high discovered fact that it is a low toxicity.

【0035】

protecting group of amino group straight chain or branched lower alkoxy carbonyl amino acid basis of methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group, isopropoxy carbonyl group, t-butoxycarbonyl group jp11 basic or other carbon number 2~7, 2, 2 and 2 - [torikuroroetokishikaruboniruokishi] basis, 2, 2 and 2 - trichloro -1, 1- dimethyl ethoxy carbonyl group or other haloalkoxy carbonyl group, [benjiruokishikaruboniru] basis, 4 - [metokishibenjiruokishikaruboniru] basic or other substituted or unsubstituted aralkyloxy carbonyl group is meant here.

protecting group of hydroxy group lower alkyl group, benzyl group, 4- methoxy benzyl group, 2, 4- dimethoxy benzyl group, benzhydryl basis and trityl group or other substituted or unsubstituted aralkyl group etc of methyl group, ethyl group or other $C^{₁} \sim C^{₄}$ are meant.

また、生体内で分解可能な置換基とは低級アルカノイル基、アリロイル基、低級アルコキシカルボニル基、置換又は無置換のアリールオキシカルボニル基、 α -アミノ酸アシル残基、置換されていてもよいカルバモイル基、例えば、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-アリールカルバモイル基、ピロリジノカルボニル基または3-(ジメチルアミノ)ピロリジノカルボニル基等の置換されていてもよいピロリジノカルボニル基、4-(ジメチルアミノ)ピペリジノカルボニル基または(4-ピペリジノ)ピペリジノカルボニル基等の置換されていてもよいピペリジノカルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル基、[4-(2-(ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)カルボニル基、または[4-[2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]エチル]-1-ピペラジニル]カルボニル基等の置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル基または置換されていてもよい1-モルホリノカルボニル基、アリールまたはアルキルで置換されたシリル基等を意味し、生体内で分解して水酸基を与える置換基を示す。

【0036】

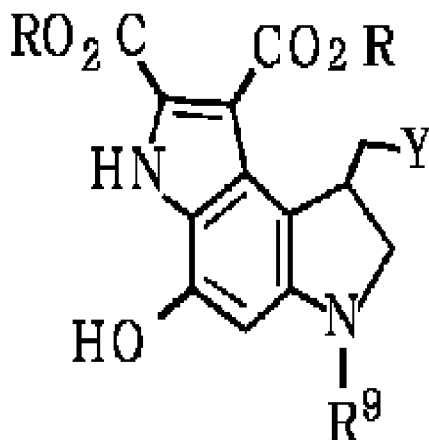
本発明によれば、上記一般式(1)及び(2)で表わされる化合物は、例えば以下に述べる方法によって製造することができる。

【0037】

即ち、下記一般式(3a)

【0038】

【化 93】



【0039】

2 - (hydroxyethyl) - 1 - piperazinyl] carbonyl group , or it means silyl group etc which [4 - [2 - [2 - (dimethylamino) ethoxy] ethyl] - 1 - piperazinyl] carbonyl group or other optionally substitutable 1- piperazinyl carbonyl group or issubstituted with optionally substitutable 1- morpholino carbonyl group , aryl or alkyl jp11 , disassembles with in-vivo and it shows substituent which gives hydroxy group . 4 - In addition, with in-vivo degradable substituent lower alkanoyl group , ants Roy jp11 basis and lower alkoxy carbonyl amino acid basis, substituted or unsubstituted aryloxy carbonyl group , al - amino acid acyl residue , optionally substitutable carbamoyl group , for example N- lower alkyl carbamoyl group , N, N- di lower alkyl carbamoyl group , N- aryl carbamoyl group , pyrrolidino carbonyl group or 3 - (dimethylamino) pyrrolidino carbonyl group or other optionally substitutable pyrrolidino carbonyl group , 4- (dimethylamino) piperidinocarbonyl basis or (4 -piperidino piperidino) carbonyl group or other optionally substitutable piperidinocarbonyl basis, (4 -methyl -1- piperazinyl) carbonyl group , [4 - [2 - (dimethylamino) ethyl] - 1 - piperazinyl] carbonyl group ,

【0036】

According to this invention , above-mentioned General Formula (1) and (2)) with it can produce compound which is displayed, with method which is expressed below for example .

【0037】

Namely, below-mentioned General Formula (3 a)

【0038】

[Chemical Formula 93]

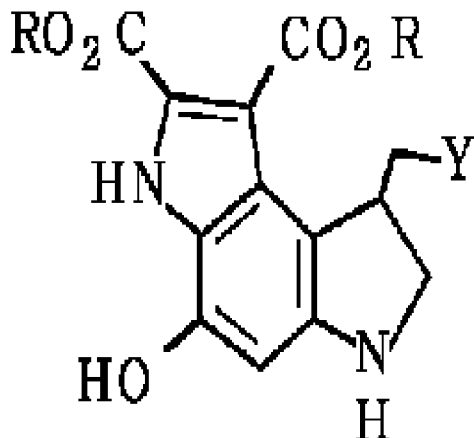
(3a)

【0039】

(式中、R⁹ はアミノ基の保護基を示す(R、Y は前記と同じ。))で表わされる化合物を脱保護して下記一般式(3b)

【0040】

【化 94】



(3b)

【0041】

(式中、R、Y は前記と同じ。)またはその塩に変換する。

この脱保護反応は従来の方法例えば「プロテクトイブグループズ イン オーガニックシンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)」第2版、315~348 頁(1990 年)に記載の方法で実施することができる。

【0042】

例えば、R⁹ が t-ブトキシカルボニル基の場合、3 規定の塩化水素を含む酢酸エチル溶液中 0 deg C から 50 deg C、好ましくは室温で 10 分から 2 時間反応させた後、溶媒を留去するだけで純度の高い一般式(3b)で表わされる化合物が塩酸塩として得られる。

【0043】

次で上記一般式(3b)で表わされる化合物またはその塩と、下記一般式(5a)

R¹-V (5a)

(式中、V はハロゲン原子、1-イミダゾリル基、4-ニトロフェノキシ基、コハク酸イミドイルオキシ基等の反応性残基または OR¹(R¹ は前記と同じ)を示す。)で表わされるカルボン酸またはチオカル

deprotection doing compound which is displayed with (In Formula, R⁹ shows protecting group of amino group, (As for R, Y same as description above).) the below-mentioned General Formula (3 b)

【0040】

[Chemical Formula 94]

【0041】

It converts to (In Formula, as for R, Y same as description above.) or its salt .

conventional method for example " [puretektibuguruupusu] inorganic Synthesis (0039 - 7881, SYNTBF) (protective groups in Organic Synthesis thesis) " it can execute this deprotection reaction with method which is stated in 2 nd edition , 315~348page (1990).

【0042】

When for example R⁹ is t-butoxycarbonyl group jp11 basis, from 0 deg C in ethylacetate solution which include hydrogen chloride of 3 rule from 10 min 2 hours reactions later, solvent just is removed compound which is displayed with General Formula (3 b) where purity is high is acquired with 50 deg C, preferably room temperature as acetate .

【0043】

Being next, compound or its salt and below-mentioned General Formula which are displayed with above-mentioned General Formula (3 b) (5 a)

R¹-V (5 a)

It reacts halide , carboxylic acid or thio carboxylic acid which is displayed with (In Formula, V shows halogen atom , 1- imidazolyl group , 4- nitro phenoxy group , succinimide yl oxy basic or other reactivity residue or

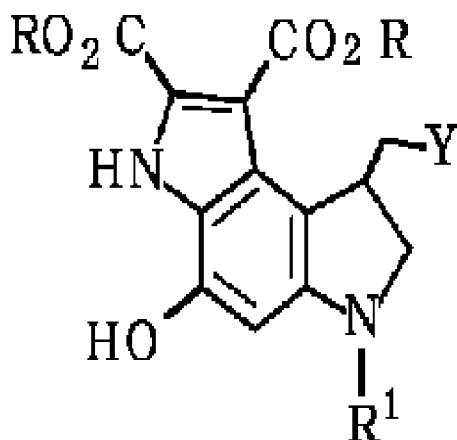
ボン酸のハライド、カルボン酸またはチオカルボン酸のイミダゾリド、カルボン酸またはチオカルボン酸の活性エステル、カルボン酸またはチオカルボン酸の混合または対称酸無水物あるいはイミドイルクロライド等のイミドイル誘導体とを反応させるか、下記一般式(5b)

$R^1\text{-OH}$ (5b)

(R^1 は前記と同じ。)で表わされるカルボン酸とをジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)あるいは3-エチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)等の縮合剤を用いて縮合させることにより、下記一般式(3c)

【0044】

【化 95】



【0045】

(式中、 R 、 R^1 および Y は前記と同じ。)で表わされる化合物を製造することができる。

この縮合反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下または非存在下で塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の溶媒中であるいはそれらの混合溶媒中で $-20 \sim 50$ deg Cで30分から48時間処理することにより容易に実施することができる。

【0046】

また、上記一般式(3c)で表わされた化合物は低級アルカノイルクロライド、アリロイルクロライド、

$OR^{¹}$ (As for $R^{¹}$ same as description above.) or imidazo lyd , carboxylic acid of thio carboxylic acid or active ester , carboxylic acid of thio carboxylic acid or themixture or symmetric acid anhydride or imidoyl chloride or other imidoyl derivative of thio carboxylic acid or, below-mentioned General Formula (5 b)

$R^{¹}\text{-OH}$ (5 b)

By condensing carboxylic acid which is displayed with (As for $R^{¹}$ same as description above.) dicyclohexyl carbodiimide (DCC) or 3 -ethyl -1- making use of (3 -dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate (EDCI) or other condensing agent , below-mentioned General Formula (3 c)

【0044】

[Chemical Formula 95]

(3c)

【0045】

compound which is displayed with (In Formula, as for R , $R^{¹}$ and Y same as description above.) can be produced.

It can execute this condensation reaction easily under existing of triethylamine , diisopropyl ethylamine , pyridine , dimethylamino pyridine or other organic base , sodium hydrogen carbonate , potassium carbonate or other inorganic base or under absence in methylene chloride , toluene , acetonitrile , N,N - dimethylformamide , dimethyl sulfoxide , tetrahydrofuran or other solvent or in mixed solvent of those - by 30 min to 4 8-hour treating with $20 - 50$ deg C.

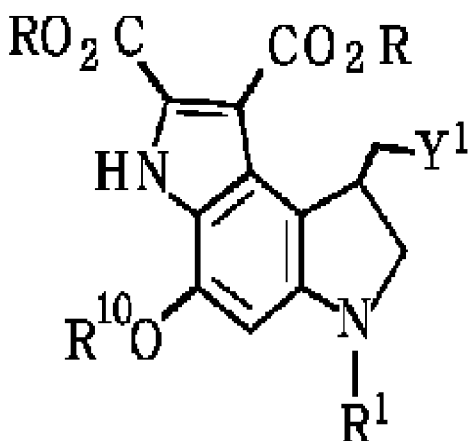
【0046】

In addition, as for compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (3 c) lower alkanoyl

低級アルコキシカルボニルクロライド、アリーロキシカルボニルクロライド、 α -アミノ酸の酸クロライド、置換されていても良いカルバモイルクロライド、あるいはそれらの活性エステルと処理することにより下記一般式(3d)

【0047】

【化 96】



(3 d)

【0048】

(式中、 R^{10} は生体内で分解可能な置換基を示す(R 、 R^1 および Y は前記と同じ。))で表わされるプロドラッグに導くことができる。

この反応は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基の存在下または非存在下で不活性溶媒中、 $-20 \sim 100$ deg C、好ましくは $0 \sim 50$ deg C で実施される。

【0049】

さらに、上記一般式(3c)

【0050】

【化 97】

chloride, ant's Roy jp11 chloride, lower alkoxycarbonyl amino acid chloride, aryloxy carbonyl chloride group, ;al -amino acid acid chloride, optionally substitutable carbamoyl chloride, or those active ester by treating below-mentioned General Formula (3 d)

【0047】

[Chemical Formula 96]

【0048】

It is possible to lead to prodrug which is displayed with (In Formula, R^{10} degradable shows substituent with in-vivo, (As for R , R^{10} and Y same as description above).).

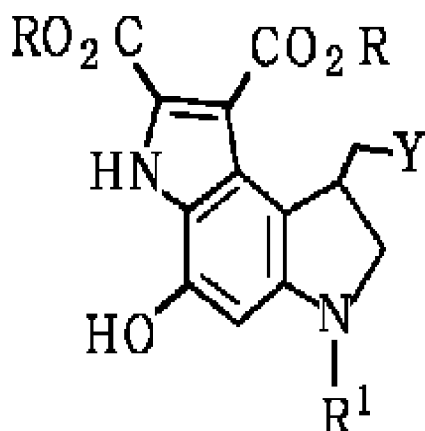
this reaction, under existing of triethylamine, diisopropyl ethylamine, pyridine, dimethylamino pyridine or other organic base, sodium hydrogen carbonate, potassium carbonate or other inorganic base or under absence in the inert solvent, - is executed with $20 - 100$ deg C, preferably $0 \sim 50$ deg C.

【0049】

Furthermore, above-mentioned General Formula (3 c)

【0050】

[Chemical Formula 97]



(3 c)

【0051】

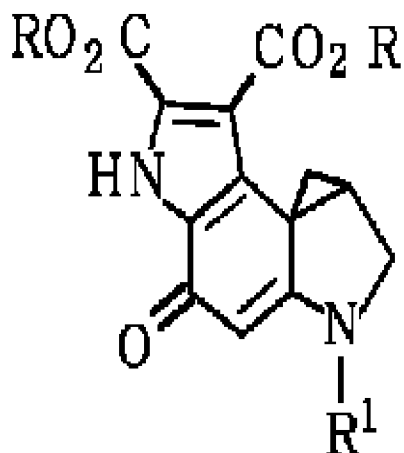
(式中、R、R¹ および Y は前記と同じ。)で表わされる化合物を塩基存在下で閉環すると、下記一般式(4a)

[0051]

When compound which is displayed with (In Formula, as for R, R¹ and Y same as description above.) ring closing is done under base existing, below-mentioned General Formula (4 a)

【0052】

【化 98】



(4 a)

【0053】

(式中、R、R¹ は前記と同じ。)で表わされる化合物に導くことができる。

この反応は、上記一般式(3c)の化合物を 1~10 当量モル、好ましくは 1~5 当量モルのジアザビシクロ塩基、トリエチルアミン等の有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、

[0053]

It is possible to lead to compound which is displayed with (In Formula, as for R, R¹ same as description above.).

this reaction diazabicyclo base , triethylamine or other organic base , of 1 - 10 equivalent mole , preferably 1~5equivalent mole or under sodium hydroxide , sodium hydride , potassium carbonate or other inorganic base existing, canexecute compound of above-mentioned General Formula (3 c) in dimethylformamide , acetonitrile , tetrahydrofuran ,

塩化メチレン等の不活性溶媒中あるいはそれらの混合溶媒中、-78~100 deg C、好ましくは 0~50 deg C で 10 分から 24 時間、好ましくは 20 分から 5 時間作用させることにより実施できる。

また、上記一般式(4a)で表わされる化合物を塩化水素、臭化水素、塩酸、臭化水素酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、アジ化水素酸等の酸の存在下に酢酸エチル、塩化メチレン、アルコール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、-20 deg C から溶媒の沸点までの温度好ましくは 0~50 deg C の温度で処理することにより、上記一般式(3c)で表わされる化合物に変換することができる。

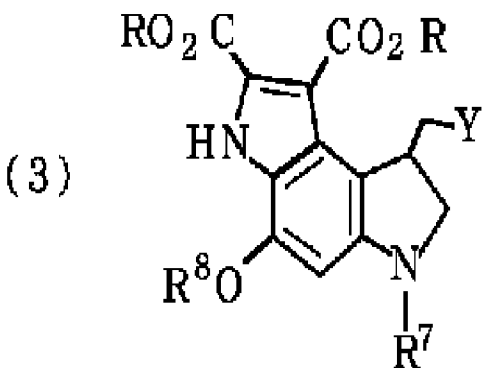
この反応には過剰の酸を用いることが反応時間の短縮の点で望ましい。

【0054】

本発明の出発物質となる下記一般式(3)、及び(4)

【0055】

【化 99】



【0056】

(式中、R⁷ は水素原子またはアミノ基の保護基を、R⁸ は水素原子または水酸基の保護基を示す(R、Y は前記と同じ。))で表わされる化合物も、本発明の重要中間体であり、以下の方法で製造される。

【0057】

【化 100】

methylene chloride or other inert solvent or in mixed solvent of those, - with 78 - 100 deg C, preferably 0~50deg C from 10 min 24 hours, 5 hours by operating from preferably 20 amount.

In addition, it can convert to compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (3 c) compound which is displayed with the above-mentioned General Formula (4 a) in ethylacetate, methylene chloride, alcohol, acetonitrile, dimethylformamide or other inert solvent, - by from 20 deg C treating with temperature of temperature preferably 0~50deg C to boiling point of solvent under existing of hydrogen chloride, hydrogen bromide, hydrochloric acid, hydrobromic acid, toluene sulfonic acid, benzenesulfonic acid, methane sulfonic acid, silver trifluoromethane sulfonate, hydrogen acid or other acid.

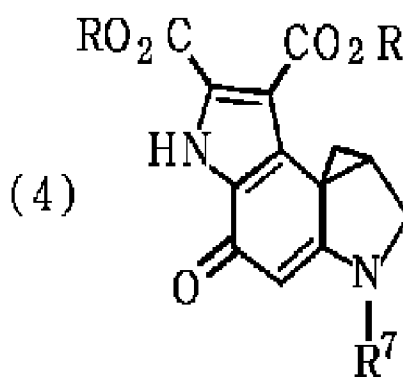
In this reaction it is desirable in point of shortening reaction time to use acid of excess.

[0054]

Below-mentioned general formula which becomes starting substance of this invention (3), and (4)

[0055]

[Chemical Formula 99]

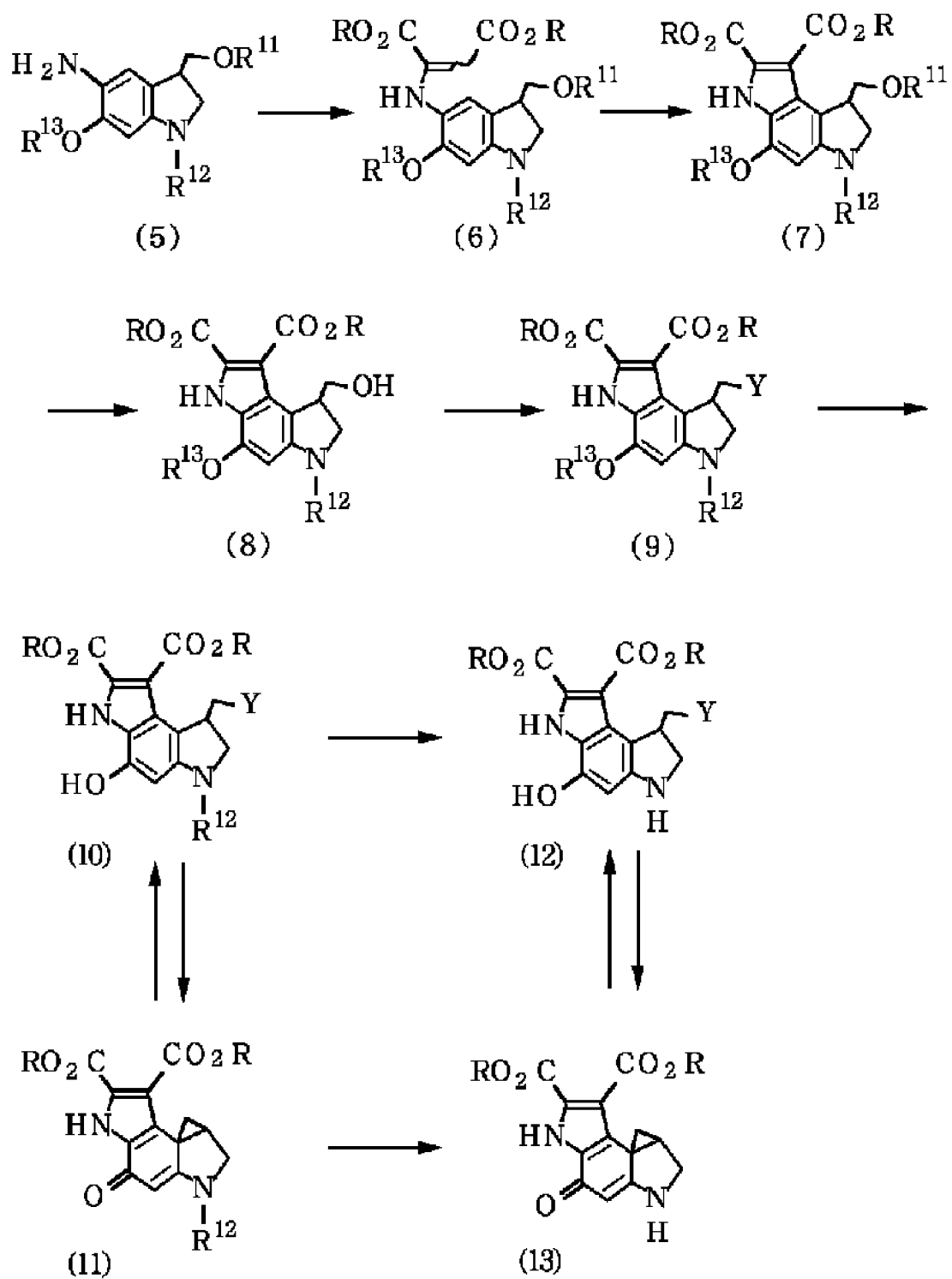


[0056]

Also compound which is displayed with (In Formula, as for R⁷ protecting group of hydrogen atom or amino group, as for R⁸ protecting group of hydrogen atom or hydroxy group is shown, (As for R, Y same as description above).), with important intermediate of this invention, is produced with method below.

[0057]

[Chemical Formula 100]



【0058】

(式中、 R^{11} は水酸基の保護基を、 R^{12} はアミノ基の保護基を、 R^{13} は水酸基の保護基を示す(R 、 Y は前記と同じ。))上記一般式(5)で表わされる化合物の光学活性体を用いれば、一般式(1)及び(2)で表わされる化合物の光学活性体が製造される。

また上記一般式(8)で表わされるアルコール誘導体を光学活性カルボン酸とのジアステレオエステルとしたのち、分割して光学活性体製造の中間体として利用することもできる。

一般式(1)および(2)で表される化合物は、単独でまたは1種以上の製剤上許容される補助剤とともに抗菌、抗腫瘍組成物として用いることができる。

【0059】

例えば一般式(1)、(2)で表される化合物、もしくはそれらの塩を生理食塩水やグルコース、マンニトール、ラクトース等の水溶液に溶解して注射剤として適当な医薬組成物とする。

【0060】

または一般式(1)、(2)で表される化合物の塩を常法により凍結乾燥しこれに塩化ナトリウム等を加えることによって粉末注射剤とする。

本医薬組成物は必要に応じ製剤分野で周知の添加剤、例えば製剤上許容される塩等を含むことができる。

【0061】

また、経口剤として錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、アンプル剤等を含むしこれらは製剤分野で周知の医薬補助剤を含む。

また望まれる場合、これらは動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与等も可能である。

【0062】

投与量は患者の年齢、症状等により異なるが人を含む哺乳動物に対して 0.00001~100mg/kg/日である。

投与は例えば1日1回または数回に分けて、または間欠的に1週間に1~4回、2~4週間に1回

【0058】

If optical isomer of compound which is displayed with (In Formula, as for R^{11} protecting group of hydroxy group, as for the R^{12} protecting group of amino group, as for R^{13} protecting group of hydroxy group is shown, (As for R , Y same as description above).)above-mentioned general formula (5) is used, General Formula (1) and (2)) with the optical isomer of compound which is displayed is produced.

In addition after making diastereo ester of optical activity carboxylic acid, dividing alcohol derivative which is displayed with above-mentioned General Formula (8), as intermediate of optical isomer production it is possible also to utilize.

General Formula (1) and you can use compound which is displayed with (2), or with acceptable auxiliary agent on formulation of one kind or more as antimicrobial, antineoplastic composition with the alone.

【0059】

for example general formula (1), melting compound, or those salt which are displayed with (2) in physiological saline and glucose, mannitol, lactose or other aqueous solution, it makes suitable pharmaceutical composition as the injectable.

【0060】

Or general formula (1), lyophilizing it does salt of compound which is displayed with (2) with conventional method and it makes powder injectable by the fact that sodium chloride etc is added to this.

This pharmaceutical composition can contain acceptable salt etc on widely known additive, for example formulation with formulation field according to need.

【0061】

In addition, tablets, capsules, powder agent, granule, ampoule agent etc is contained as oral drug and these include widely known pharmaceutical auxiliary agent with formulation field.

In addition when it is desired, these intraarterial dosage and intraperitoneal administration, chest cavity dosage etc are possible.

【0062】

dose is 0.00001 - 100 mg/kg/day vis-a-vis mammal to which the different includes person due to age, disease etc of patient.

Dividing into for example 1 day one time or several times, or one time it prescribes dosage to 1 - 4 times, 2~4 weeks in

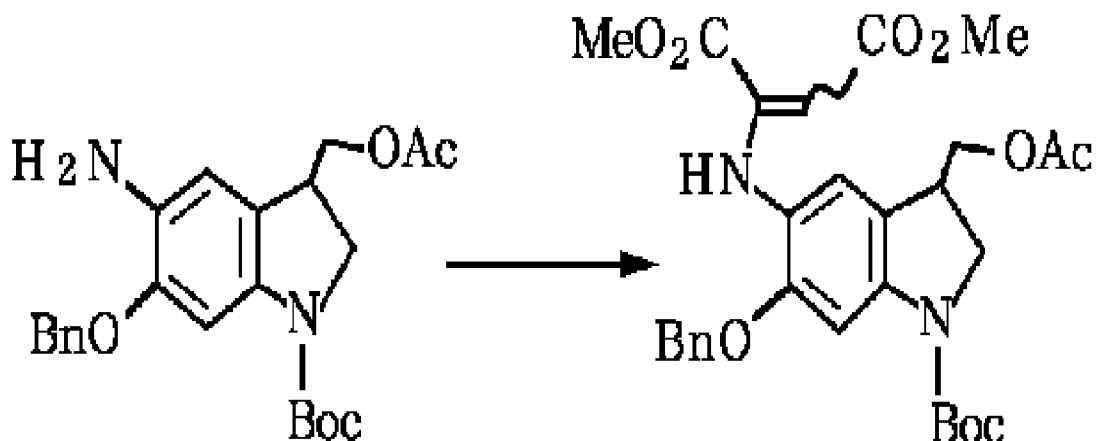
投与する。

【0063】

実施例 1

【0064】

【化 101】



【0065】

3-アセトキシメチル-5-アミノ-6-ベンジルオキシ-1-t-ブトキシカルボニルインドリン 435.7mg(1.1mmol)を無水メタノール 2mlに溶解し、アルゴン雰囲気下でアセチレンジカルボン酸ジメチル 162.3 μ l(1.32mmol)を氷冷下にて滴下して1時間撹拌した。

反応液を1時間撹拌後、溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2)に付し目的とする 3-(3-アセトキシメチル-6-ベンジルオキシ-1-t-ブトキシカルボニルインドリン-5-イル)アミノ-3-メトキシカルボニルアクリル酸メチルを 528.8mg(87%)得た。

【0066】

このものをエーテルヘキサンにて再結晶して黄色針状晶の純品を得た。

【0067】

mp.98.5~99.5 deg C

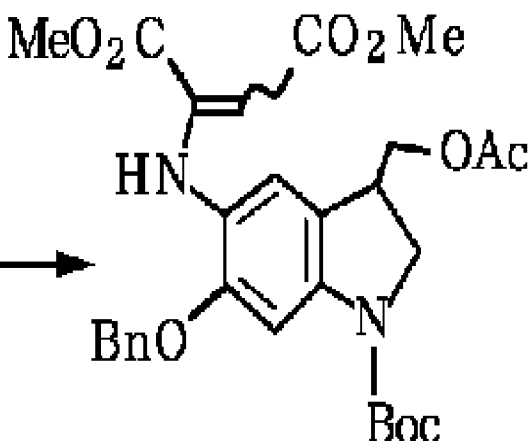
intermittently 1week .

[0063]

Working Example 1

[0064]

[Chemical Formula 101]



[0065]

3 -acetoxymethyl -5-amino -6-benzyloxy -1-t-butoxycarbonyl group Lui it melted * drin 435.7mg (1.1 mmol) in anhydrous methanol 2ml , under argon atmosphere dripped dimethyl acetylene dicarboxylate acid dimethyl 162.3;mu l (1.32 mmol) with under ice cooling and 1 hour agitated.

reaction mixture 1 hour agitation later, solvent was removed.

residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =3:2) and 3 it makes objective - 528.8 mg (87%) it acquired (3 -acetoxymethyl -6-benzyloxy -1-t-butoxycarbonyl group Lui * drin -5-yl) amino -3- methoxycarbonylamino krill acid methyl .

[0066]

recrystallization doing this with ether hexane , it acquired pure product of the yellow needle crystal .

[0067]

mp.98.5~99.5deg C

Anal. $C_{29}H_{34}N_2O_9$ として

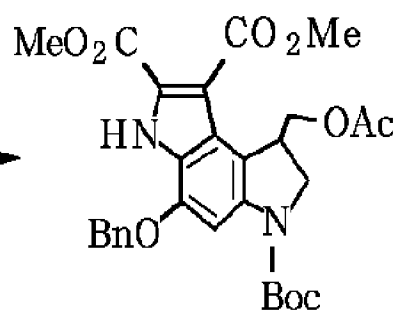
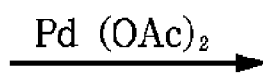
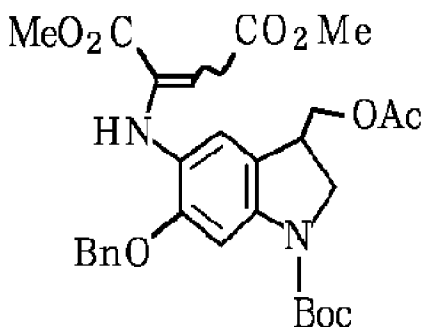
| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| Calcd. | 62.81 | 6.18 | 5.05 |
| found | 62.91 | 6.22 | 5.02 |

NMR(CDCl₃): 1.54(9H,s),2.11(3H,s),3.51~3.69 (2H,m),3.61(3H,s),3.72(3H,s),4.00 ~4.22(3H,m), 5.12(2H,s),5.33(1H,s),6.73(1H,s),7.22~7.60(5H, m),7.70(1H,br,s),9.62(1H,s)

実施例 2

【0068】

【化 102】



【0069】

3-(3-アセトキシメチル-6-ベンジルオキシ-1-t-ブトキシカルボニルインドリン-5-イル)アミノ-3-メトキシカルボニルアクリル酸メチル 528.8mg(0.953mmol)と酢酸パラジウム 428.1mg(1.907mmol)を無水ジメチルアセトアミド 95ml に溶解し、アルゴン雰囲気下で 70 deg C にて 3.5 時間攪拌した。

反応液を水 200ml,塩化メチレン 100ml にあけて不溶物をセライト濾去後、塩化メチレン層を水、希炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィーに付すと淡黄色泡状物質の 1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-t-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール

nmr (CDCl₃): 1.54 (9 H, s), 2.11 (3 H, s), 3.51 - 3.69 (2 H, m), 3.61 (3 H, s), 3.72 (3 H, s), 4.00 - 4.22 (3 H, m), 5.12 (2 H, s), 5.33 (1 H, s), 6.73 (1 H, s), 7.22 - 7.60 (5 H, m), 7.70 (1 H, br, s), 9.62 (1 H, s)

Working Example 2

【0068】

[Chemical Formula 102]

【0069】

3 - (3 -acetoxy methyl -6-benzyloxy -1- t-butoxycarbonyl group Lui * drin -5-yl) amino -3- methoxycarbonylamino krill acid methyl 528.8mg (0.953 mmol) with it melted palladium acetate 428.1mg (1.907 mmol) in anhydrous dimethylacetamide ** 95 ml , under argon atmosphere 3.5 hours agitated with 70 deg C.

Opening reaction mixture to water 200 ml , methylene chloride 100ml , insoluble matter after celite filtering, sequential you washed methylene chloride layer with water, and rare sodium bicarbonate water solution , water dried with anhydrous sodium sulfate .

Removing solvent , 1 -acetoxy methyl -5-benzyloxy -3- t-butoxycarbonyl group ** 1 of attaching and pale yellow foam substance , 2,3 and 6 -tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 257.5 mg (49%)

7,8-ジカルボン酸ジメチルが 257.5mg(49%)得られた。

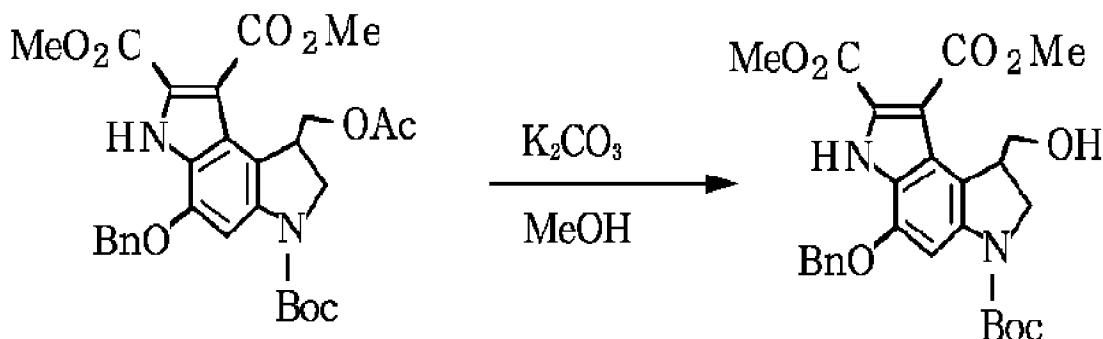
【0070】

NMR(CDCl₃): 1.56(9H,s),2.03(3H,s),3.80~4.07(4H,m),3.94(3H,s),3.95(3H,s),4.20 (1H,dd,J=4Hz,J=11Hz),5.22(2H,s),7.34 ~7.55(5H,m),7.90(1H,br,s),9.20(1H,s)

実施例 3

【0071】

【化 103】



【0072】

1-アセトキシメチル-5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 257.5mg(0.466mmol)を無水メタノール 5ml に溶かし、炭酸カリウム 77.3mg(0.559mmol)を加えアルゴン雰囲気下で氷冷下に3時間、その後室温で2時間攪拌した。

反応液を塩化メチレンで希釈し、10%クエン酸で中和した後、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣にエーテルを加えて、折晶する結晶を濾取し、エーテルで洗浄すると、目的とする淡黄色結晶の 5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 190.8mg 得られた。

濾液を濃縮して残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)に付すことにより目的物をさらに 35.5mg 得た。

総収率 99%。

【0073】

acquired residue which it acquires in [karamukuromatogurafii].

【0070】

nmr (CDCl₃): 1.56 (9 H, s), 2.03 (3 H, s), 3.80 - 4.07 (4 H, m), 3.94 (3 H, s), 3.95 (3 H, s), 4.20 (1 H, dd, J=4Hz, J=11Hz),5.22 (2 H, s), 7.34 - 7.55 (5 H, m), 7.90 (1 H, br, s), 9.20 (1 H, s)

Working Example 3

【0071】

[Chemical Formula 103]

【0072】

1 -acetoxy methyl -5-benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl group ** 1, 2, 3 and 6 -tetrahydropyrrolo it melted [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 257.5mg (0.466 mmol) in the anhydrous methanol 5ml , under argon atmosphere in under ice cooling 3 hours , after that 2 hours itagitated with room temperature including potassium carbonate 77.3mg (0.559 mmol).

It diluted reaction mixture with methylene chloride , after neutralizing with 10%citric acid , it washed with saturated saline , after drying, removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

In residue which it acquires including ether , it filters the crystal which time when crystal is done, washes with ether , 5-benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl group ** of pale yellow crystal which is made objective 1 -hydroxymethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl acquired 190.8 mg .

Concentrating filtrate , residue it attached on thin layer chromatography (hexane :ethylacetate =1:2) for the fraction collection and furthermore 35.5 mg it acquired object compound due toespecially.

overall yield 99%.

【0073】

mp.98.5~99.5 deg C

mp.98.5~99.5deg C

Anal. $C_{27}H_{30}N_2O_8$ として

| | C | H | N |
|--------|-------|------|------|
| Calcd. | 63.52 | 5.92 | 5.49 |
| Found. | 63.72 | 5.96 | 5.48 |

NMR(CDCl₃): 1.57(9H,s), 1.86(1H,br), 3.59(1H,m), 3.69(1H,m), 3.83(1H,m), 3.93(3H,s), 3.95(3H,s), 4.03(1H,dd,J=9Hz,J=11Hz), 4.10(1H,d,J=13Hz), 5.22(2H,s), 7.38~7.49(5H,m), 7.91(1H,brs), 9.21(1H,s)

nmr (CDCl₃): 1.57 (9 H, s), 1.86 (1 H, br), 3.59 (1 H, m), 3.69 (1 H, m), 3.83 (1 H, m), 3.93 (3 H, s), 3.95 (3 H, s), 4.03 (1 H, dd, J=9Hz, J=11Hz), 4.10 (1 H, d, J=13Hz), 5.22 (2 H, s), 7.38 - 7.49 (5 H, m), 7.91 (1 H, brs), 9.21 (1 H, s)

実施例 4

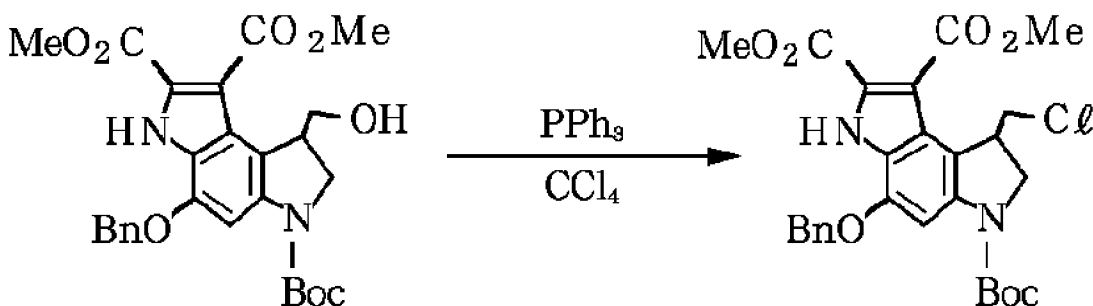
Working Example 4

【0074】

【0074】

【化 104】

【Chemical Formula 104】



【0075】

【0075】

5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-ヒドロキシメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-*e*]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 102.1mg(0.2mmol)とトリフェニルホスフィン 104.9mg(0.4mmol)を無水塩化メチレン 0.9mlに溶解し、アルゴン雰囲気下で四塩化炭素 115.4 μ l(1.2mmol)を滴下し一晩撹拌した。

5 -benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl group ** 1 -hydroxymethyl -1, 2, 3, 6- [tetrahydro-pyrrolo] [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 102.1mg (0.2 mmol) with [triphenylphosphine] it melted 104.9 mg (0.4 mmol) in anhydrous methylene chloride 0.9ml , dripped carbon tetrachloride 115.4; μ l (1.2 mmol) under argon atmosphere and overnight agitated.

溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付すと淡黄色結晶の 5-ベンジルオキシ-3-*t*-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ

Removing solvent , 5 -benzyloxy -3- *t*-butoxycarbonyl group ** of attaching and pale yellow crystal 1-chloromethyl -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 96.5 mg (91%) acquired residue which it

[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 96.5mg(91%)得られた。

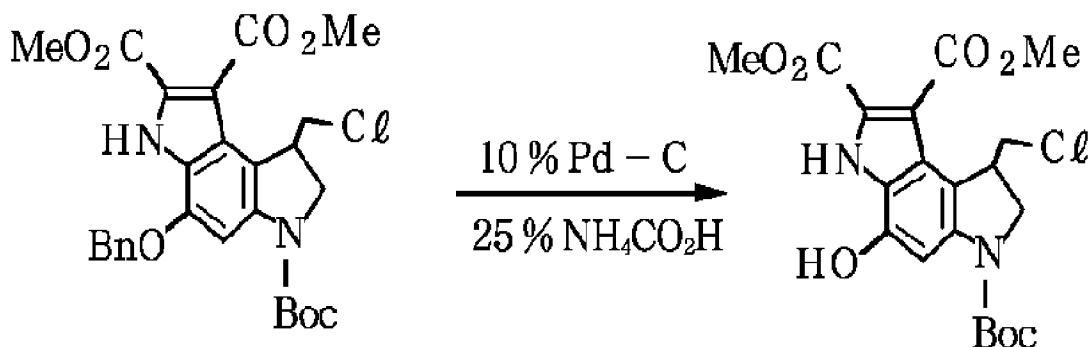
【0076】

NMR(CDCl₃): 1.58(9H,s),3.31(1H,t,J=10Hz),3.74(1H,dd,J=3Hz,J=10Hz),3.94(3H,s),3.99(3H,s),3.89~4.09(2H,m),4.17(1H,br),5.21(2H,s),7.37~7.57(5H,m),7.89(1H,br),9.27(1H,s)

実施例 5

【0077】

【化 105】



【0078】

5-ベンジルオキシ-3-tert-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 96.5mg をテトラヒドロフラン 2.4ml に溶解し、10%パラジウム炭素 57.9mg(0.6wt.eq.)を加えた。

反応液にアルゴン雰囲気下氷冷下にて 25%ギ酸アンモニウム水溶液 0.6mlを加え、1.5時間激しく攪拌した。

酢酸エチルで抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)に付すと淡黄色結晶の 3-tert-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 79.1mg(99%)得られた。

【0079】

NMR(CDCl₃): 1.58(9H,s),3.30(1H,t,J=10Hz),3.75(1H,dd,J=8Hz,J=11Hz),3.87~4.10(2H,m),3.96(3H,s),3.99(3H,s),4.17(1H,d,J=11Hz),7.41(1H,br,s),7.73(1H,s),9.43(1H,s)

実施例 6

acquiresin [karamukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =2:1).

【0076】

nmr (CDCl₃): 1.58 (9 H, s), 3.31 (1 H, t, J=10Hz), 3.74 (1 H, dd, J=3Hz, J=10Hz), 3.94 (3 H, s), 3.99 (3 H, s), 3.89 - 4.09 (2 H, m), 4.17 (1 H, br), 5.21 (2 H, s), 7.37 - 7.57 (5 H, m), 7.89 (1 H, br), 9.27 (1 H, s)

Working Example 5

【0077】

[Chemical Formula 105]

【0078】

5 -benzyloxy -3- t-butoxycarbonyl group ** 1 -chloromethyl -1, 2, 3, 6- [tetohidoropiroro] [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 96.5mg was melted in tetrahydrofuran 2.4ml ,10% palladium-carbon 57.9mg (0.6 wt.eq.) was added.

In reaction mixture 1.5 hours it agitated extremely with under ice cooling under the argon atmosphere including 25% ammonium formate aqueous solution 0.6ml .

Extracting with ethylacetate , after drying, it removed solvent with the anhydrous sodium sulfate .

3 -t-butoxycarbonyl group ** of attaching and pale yellow crystal 1 -chloromethyl -5-hydroxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 79.1 mg (99%) acquired residue which it acquires in [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1).

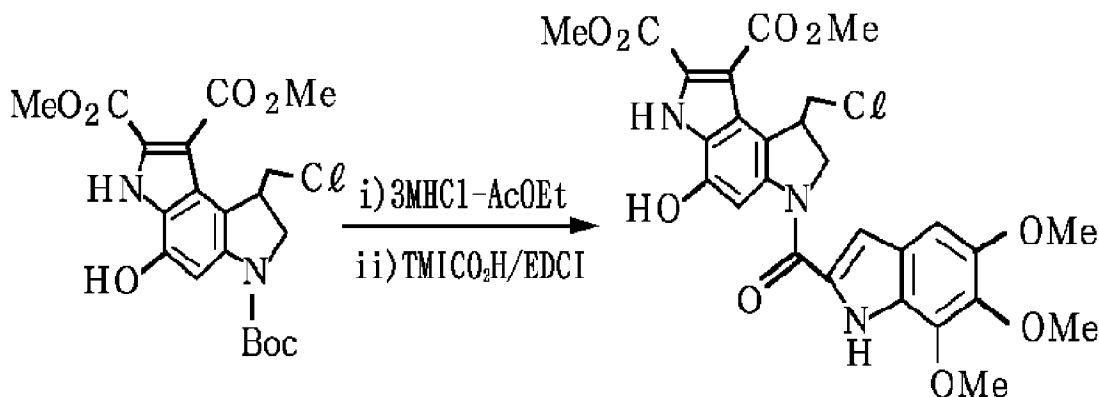
【0079】

nmr (CDCl₃): 1.58 (9 H, s), 3.30 (1 H, t, J=10Hz), 3.75 (1 H, dd, J=8Hz, J=11Hz), 3.87 - 4.10 (2 H, m), 3.96 (3 H, s), 3.99 (3 H, s), 4.17 (1 H, d, J=11Hz), 7.41 (1 H, br, s), 7.73 (1 H, s), 9.43 (1 H, s)

Working Example 6

[0080]

【化 106】



[0080]

[Chemical Formula 106]

[0081]

3-t-ブトキシカルボニル-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 10.1mg (23 μ mol) に 3 M 塩化水素-酢酸エチル溶液 0.34ml を加え 40 分放置して溶媒を留去した。

得られた残渣と 5,6,7-トリメトキシインドール-2-カルボン酸 5.8mg (23 μ mol) を 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 13.2mg (69 μ mol) の存在下、無水ジメチルホルムアミド 0.23ml 中でアルゴン雰囲気下、室温にて 3 時間反応させた。

反応液を酢酸エチルで希釈し、水、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:テトラヒドロフラン=1:1)に付すと淡黄色結晶の 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-(5,6,7-トリメトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 9.9mg (75.0%) 得られた。

[0082]

NMR(CDCl₃): 3.31(1H,t,J=11Hz), 3.72~3.95(2H,m), 3.84(3H,s), 3.91(3H,s), 3.97(3H,s), 3.98(3H,s), 4.14(3H,s), 4.55(1H,t,J=10Hz), 4.66(1H,d,J=11Hz), 6.78(1H,s), 6.92(1H,s), 8.38(1H,s), 9.92(2H,br), 10.43(1H,br)

実施例 7

[0083]

[0081]

3 -t-butoxycarbonyl group ** 1 -chloromethyl -5-hydroxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo 40 minutes leaving in [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 10.1mg (23; μ mol) including 3 Mhydrogen chloride -ethylacetate solution 0.34ml , it removed solvent .

residue and 5, 6 and 7 -trimethoxy indole -2- carboxylic acid 5.8mg where it acquires (23; μ mol) 1 - (3 -dimethylaminopropyl) - 3 -ethyl carbodiimide acetate 13.2mg under existing of (69; μ mol) and in anhydride dimethylformamide 0.23ml under argon atmosphere , 3 hours itreacted with room temperature .

It diluted reaction mixture with ethylacetate , sequential washed with water, and 5% sodium bicarbonate water solution , saturated saline dried with anhydrous sodium sulfate .

Removing solvent , 1 -chloromethyl -5-hydroxy -3- (5, 6 and 7 -trimethoxy -1H-indole -2- ylcarbonyl) - 1, 2, 3 and 6 -tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl ofattaching and pale yellow crystal 9.9 mg (75.0%) acquired residue which itacquires in [shirikagerukaramukuomatogurafii] (hexane :tetrahydrofuran =1:1) .

[0082]

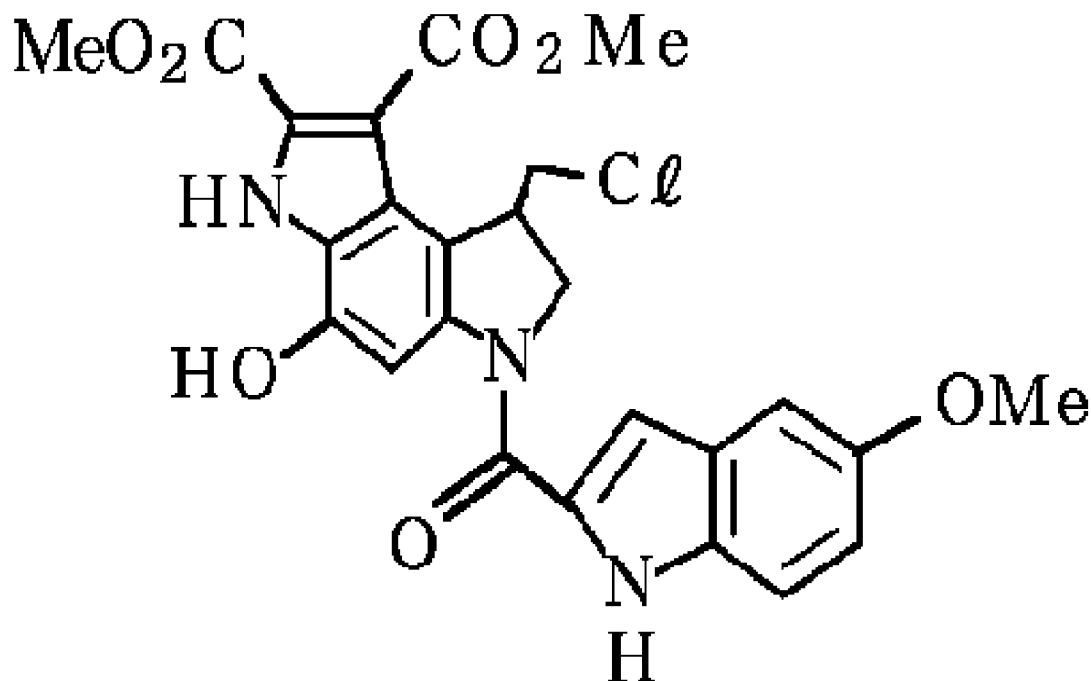
nmr (CDCl₃): 3.31 (1 H, t, J=11Hz), 3.72 - 3.95 (2 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 3.97 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.14 (3 H, s), 4.55 (1 H, t, J=10Hz), 4.66 (1 H, d, J=11Hz), 6.78 (1 H, s), 6.92 (1 H, s), 8.38 (1 H, s), 9.92 (2 H, br), 10.43(1 H, br)

Working Example 7

[0083]

【化 107】

[Chemical Formula 107]



【0084】

実施例 6

と同様の方法により 5-メトキシインドール-2-カルボン酸 4.4mg (23 μ mol) から 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 8.3mg (71%) 得られた。

【0085】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 3.34(1H,t,J=10Hz), 3.75~4.14(2H,m), 3.85(3H,s), 3.97(3H,s), 3.98 (3H,s), 4.57(1H,t,J=10Hz), 4.69(1H,d,J=10Hz), 6.94 (1H,dd,J=2Hz,J=9Hz), 6.97(1H,s), 7.11(1H,d,J=2Hz), 7.42(1H,d,J=9Hz), 7.54(1H,m), 7.93(1H,s), 9.40(1H,br)

実施例 8

【0086】

【化 108】

【0084】

Working Example 6

5-methoxy indole-2-carboxylic acid 4.4mg 1-chloromethyl-5-hydroxy-3-(5-methoxy-1H-indole-2-ylcarbonyl)-1,2,3 and 6-tetrahydropyrrolo[3 and 2-e] indole-7,8-dicarboxylic acid dimethyl 8.3 mg (71%) acquired from (23 μ mol) with with similar method.

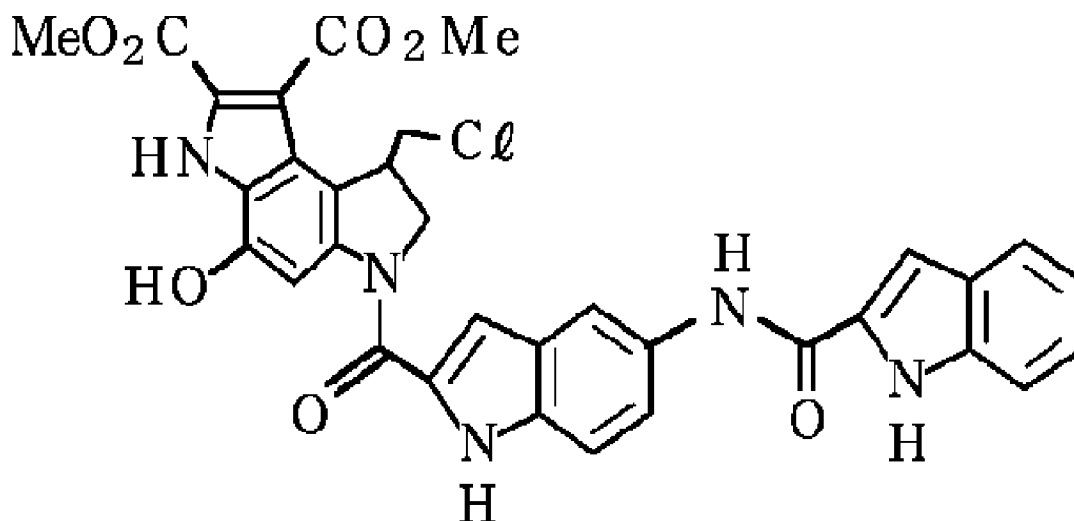
【0085】

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 3.34 (1H, t, J=10Hz), 3.75 - 4.14 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.57(1H, t, J=10Hz), 4.69 (1H, d, J=10Hz), 6.94 (1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 6.97 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=2Hz), 7.42 (1H, d, J=9Hz), 7.54 (1H, m), 7.93 (1H, s), 9.40 (1H, br)

Working Example 8

【0086】

[Chemical Formula 108]



【0087】

実施例 6

と同様の方法により 5-(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ-1H-インドール-2-カルボン酸 7.3 mg(23 μ mol)から 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-[5-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 11.2mg(76%)得られた。

【0088】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 3.36(1H,t,J=10Hz), 3.83(1H,dd,J=2Hz,J=10Hz),3.97(3H,s),3.98(3H,s),4.10 (1H,m),4.59(1H,m),4.70(1H,d,J=11Hz), 7.02(1H,s),7.10(1H,t,J=8Hz),7.24 (1H,t,J=8Hz), 7.36(1H,s),7.50(1H,s),7.52(1H,s),7.53 ~7.60(2H,m),7.66(1H,d,J=8Hz),7.93(1H,br),8.23(1H,s),9.45(1H,br),9.69(1H,s)

実施例 9

【0089】

【化 109】

【0087】

Working Example 6

With with similar method 5 - from (1 H-indole -2-ylcarbonyl) amino -1H-indole -2- carboxylic acid 7.3mg (23; μ mol) 1 -chloromethyl -5-hydroxy -3- [(1 H-indole -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl) -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl acquired 11.2 mg (76%).]

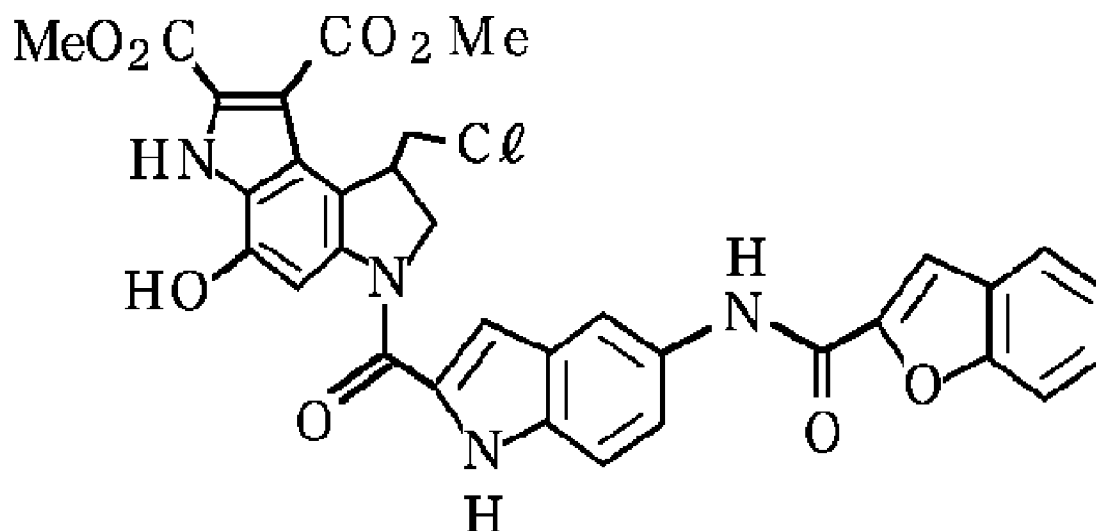
【0088】

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆); δ : 3.36 (1 H, t, J=10Hz), 3.83 (1 H, dd, J=2Hz , J=10Hz), 3.97 (3 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.10 (1 H, m), 4.59 (1 H, m),4.70 (1 H, d, J=11Hz), 7.02 (1 H, s), 7.10 (1 H, t, J=8Hz), 7.24 (1 H, t, J=8Hz), 7.36 (1 H, s), 7.50 (1 H, s), 7.52 (1 H, s), 7.53 ~7.60 (2 H, m), 7.66 (1 H, d, J=8Hz), 7.93 (1 H, br), 8.23 (1 H, s), 9.45 (1 H, br), 9.69 (1 H, s)

Working Example 9

【0089】

【Chemical Formula 109】



【0090】

实施例 6

と同様の方法により 5-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノインドール-2-カルボン酸 7.3mg(25 μ mol)から 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-[5-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 9.9mg(67%)得られた。]

【0091】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 3.36(1H,t,J=10Hz), 3.83(1H,dd,J=3Hz,J=11Hz), 3.972(3H,s), 3.974(3H,s), 4.09 (1H,m), 4.59(1H,t,J=11Hz), 4.69(1H,d,J=11Hz), 7.03(1H,s), 7.34(1H,t,J=7Hz), 7.46 (1H,t,J=7Hz), 7.51 ~7.68(5H,m), 7.73(1H,d,J=8Hz), 7.92(1H,br), 8.01(1H,s), 8.23(1H,s), 9.46(1H,s), 9.47(1H,br)

实施例 10

【0092】

【化 110】

[0090]

Working Example 6

With with similar method 5 - from (benzofuran -2-ylcarbonyl) amino indole -2- carboxylic acid 7.3mg (23;mu mol) 1 -chloromethyl -5-hydroxy -3- [5 - [(benzofuran -2-ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl) -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl acquired 9.9 mg (67%).]

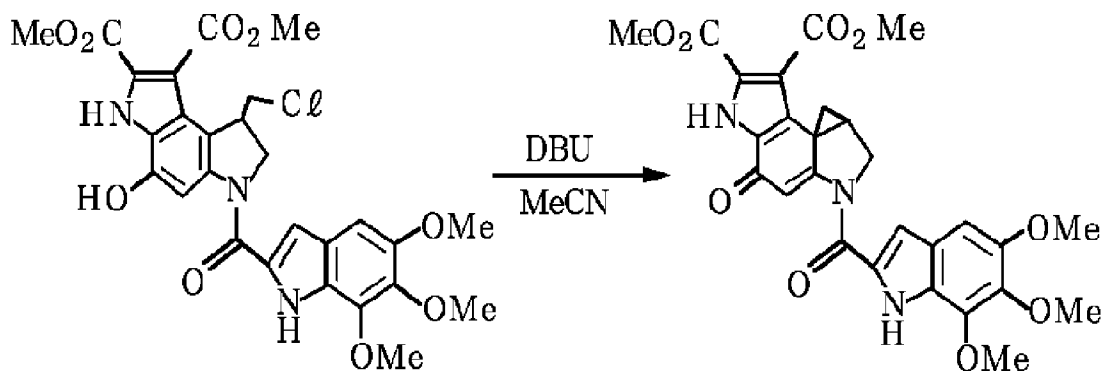
[0091]

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆): 3.36 (1 H, t, J=10Hz), 3.83 (1 H, dd, J=3Hz, J=11Hz), 3.972 (3 H, s), 3.974 (3 H, s), 4.09 (1 H, m), 4.59 (1 H, t, J=11Hz), 4.69 (1 H, d, J=11Hz), 7.03 (1 H, s), 7.34 (1 H, t, J=7Hz), 7.46 (1 H, t, J=7Hz), 7.51 - 7.68 (5 H, m), 7.73 (1 H, d, J=8Hz), 7.92 (1 H, br), 8.01 (1 H, s), 8.23 (1 H, s), 9.46 (1 H, s), 9.47 (1 H, br)

Working Example 10

[0092]

[Chemical Formula 110]



【0093】

1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-(5,6,7-トリメトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 9.9mg(17.3 μ mol)を無水アセトニトリル 2.8ml に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン 3.1 μ l を加えアルゴン雰囲気下室温で遮光して 2.5 時間反応させた。

反応液に 0.5 モル リン酸水素二カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:テトラヒドロフラン=1:2)に付し淡黄色結晶の 2-(5,6,7-トリメトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,8a-テトラヒドロシクロプロパ[*c*]ピロロ[3,2-e]インドール-4(5H)-オン-6,7-ジカルボン酸ジメチルが 8.1mg(87.1%)得られた。

【0094】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.48(1H,t,J=4Hz), 2.13(1H,q,J=4Hz,J=8Hz), 3.26~3.34(1H,m), 3.85(3H,s), 3.89(3H,s), 3.91(3H,s), 3.92(3H,s), 4.04(3H,s), 4.38(1H,d,J=11Hz), 4.48(1H,dd,J=5Hz,J=10Hz), 6.82(1H,s), 6.90(1H,s), 6.95(1H,d,J=2Hz), 7.57(1H,d,J=2Hz), 7.59(1H,s)

実施例 11

【0095】

【化 111】

【0093】

1-chloromethyl-5-hydroxy-3-(5,6 and 7-trimethoxy-1H-indole-2-ylcarbonyl)-1,2,3 and 6-tetrahydropyrrolo[3 and 2-e]indole-7,8-dicarboxylic acid dimethyl 9.9mg (17.3 μ mol) in the anhydrous acetonitrile 2.8ml, light blocking doing with room temperature under argon atmosphere 1 and 8-diazabicyclo[5,4 and 0]-7-undecene 3.1 including the; μ l, 2.5 hours it reacted.

In reaction mixture it extracted with ethylacetate including 0.5 mole dipotassium hydrogen phosphate aqueous solution and after sequential washing organic layer with water and saturated saline, it dried with anhydrous sodium sulfate.

Removing solvent, residue which it acquires it attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:tetrahydrofuran=1:2) and 2-(5,6 and 7-trimethoxy-1H-indole-2-ylcarbonyl)-1,2,8 and 8a-[tetorahidoroshikuropuopa][*c*]pyrrolo[3 and 2-e]indole-4 of pale yellow crystal (5H)-on-6,7-dicarboxylic acid dimethyl acquired 8.1 mg (87.1%).

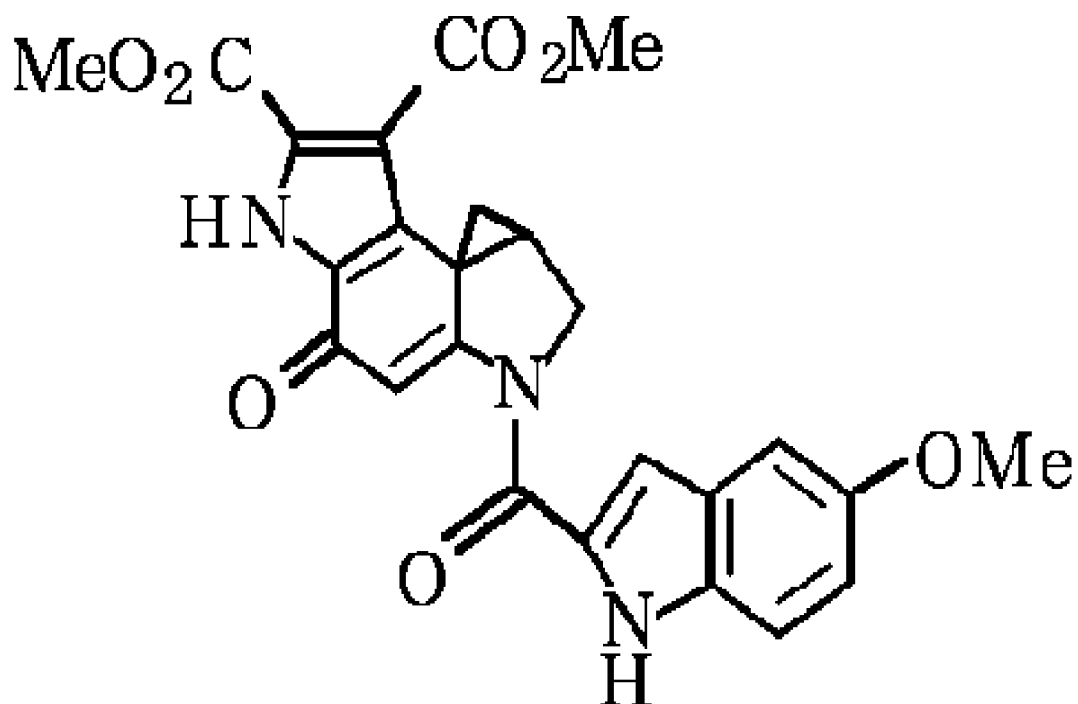
【0094】

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆); δ : 1.48 (1 H, t, J=4Hz), 2.13 (1 H, q, J=4Hz, J=8Hz), 3.26 - 3.34 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 4.04 (3 H, s), 4.38 (1 H, d, J=11Hz), 4.48 (1 H, dd, J=5Hz, J=10Hz), 6.82 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 6.95 (1 H, d, J=2Hz), 7.57 (1 H, d, J=2Hz), 7.59 (1 H, s)

Working Example 11

【0095】

【Chemical Formula 111】



【0096】

実施例 10

と同様の方法により 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 6.9mg(14 μ mol)から 2-(5-メトキシ-1H-インドール-2-イルカルボニル)-1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[*c*]ピロロ[3,2-e]インドール-4(5H)-オン-6,7-ジカルボン酸ジメチルが 4.0mg(62%)得られた。

【0097】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.45(1H,t,J=4Hz), 2.13(1H,dd,J=4Hz,J=8Hz),3.31(1H,m),3.83(3H,s),3.85 (3H,s),3.91(3H,s),4.44(1H,d,J=10Hz),4.51(1H,dd,J=5Hz,J=10Hz),6.90 ~6.98(1H,m),6.99(1H,d,J=2Hz),7.04 (1H,d,J=2Hz),7.41(1H,d,J=9Hz),7.54 ~7.60(2H,m)

実施例 12

【0098】

【化 112】

[0096]

Working Example 10

1 -chloromethyl -5-hydroxy -3- (5 -methoxy -1H-indole -2-ylcarbonyl) - 1, 2, 3 and 6 -tetrahydropyrrolo 2 - (5 -methoxy -1H-indole -2- ylcarbonyl) - 1, 2, 8 and 8 a - [tetrahydroshikupurupa] [c] pyrrolo [3 and 2 -e] indole -4 (5 H) -on -6, 7-dicarboxylic acid dimethyl 4.0 mg (62%) acquired from [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 6.9mg (14;mu mol)with with similar method .

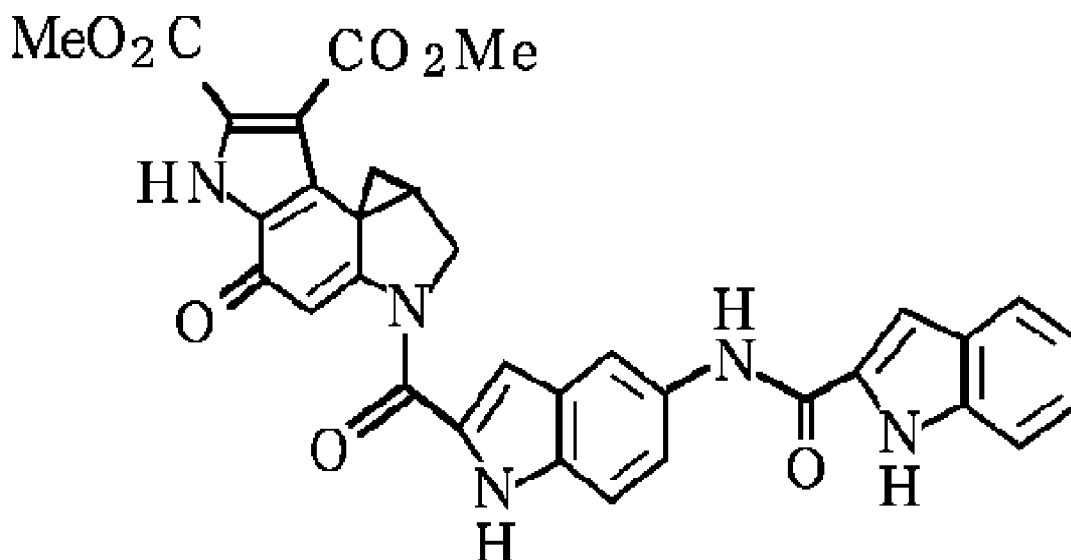
[0097]

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.45 (1 H, t, J=4Hz), 2.13 (1 H, dd, J=4Hz , J=8Hz), 3.31 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 3.91 (3 H, s),4.44 (1 H, d, J=10Hz), 4.51 (1 H, dd, J=5Hz , J=10Hz), 6.90 - 6.98 (1 H, m), 6.99 (1 H, d, J=2Hz), 7.04 (1 H, d, J=2Hz), 7.41 (1 H, d, J=9Hz), 7.54 -7.60 (2 H, m)

Working Example 12

[0098]

[Chemical Formula 112]



【0099】

実施例 10

と同様の方法により 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-[5-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 9.1mg(14 μ mol)から 2-[5-[(1H-インドール-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ピロロ[3,2-e]インドール-4(5H)-オン-6,7-ジカルボン酸ジメチルが 6.1mg(71%)得られた。

【0100】

NMR(CDCl₃+DMSO₆) δ : 1.46(1H,t,J=4Hz), 2.14(1H,dd,J=4Hz,J=8Hz), 3.30 ~ 3.37(1H,m), 3.86(3H,s), 3.91(3H,s), 4.47(1H,d,J=10Hz), 4.54(1H,d,J=4Hz,J=10Hz), 7.03(2H,m), 7.10(1H,t,J=7Hz), 7.25(1H,t,J=8Hz), 7.35(1H,s), 7.49(1H,d,J=9Hz), 7.50(1H,d,J=8Hz), 7.53~7.60(2H,m), 7.66(1H,d,J=8Hz), 8.21(1H,s), 9.68(1H,s)

実施例 13

【0101】

【化 113】

【0099】

Working Example 10

1-chloromethyl-5-hydroxy-3-[5-[(1H-indole-2-ylcarbonyl) amino]-1H-indole-2-ylcarbonyl]-1,2,3 and 6-tetrahydropyrrolo 2-[5-[(1H-indole-2-ylcarbonyl) amino]-1H-indole-2-ylcarbonyl]-1,2,8 and 8a-[tetrahydroshikupropu] [c] pyrrolo [3 and 2-e] indole-4(5H)-on-6,7-dicarboxylic acid dimethyl 6.1 mg (71%) acquired from [3 and 2-e] indole-7,8-dicarboxylic acid dimethyl 9.1mg (14 μ mol) with similar method.

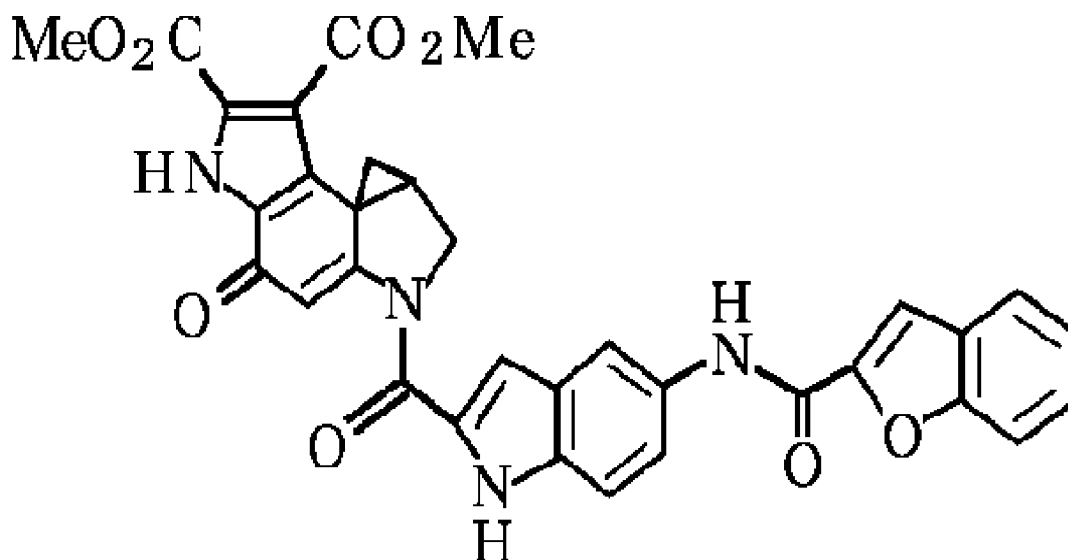
【0100】

nmr (CDCl₃+DMSO₆) δ : 1.46 (1 H, t, J=4Hz), 2.14 (1 H, dd, J=4Hz, J=8Hz), 3.30 - 3.37 (1 H, m), 3.86 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.47 (1 H, d, J=10Hz), 4.54 (1 H, dd, J=4Hz, J=10Hz), 7.03 (2 H, m), 7.10 (1 H, t, J=7Hz), 7.25 (1 H, t, J=8Hz), 7.35 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, J=9Hz), 7.50 (1 H, d, J=8Hz), 7.53 - 7.60 (2 H, m), 7.66 (1 H, d, J=8Hz), 8.21 (1 H, s), 9.68 (1 H, s)

Working Example 13

【0101】

【Chemical Formula 113】



【0102】

実施例 10

と同様の方法により 1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 8.2mg(13 μ mol)から 2-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ピロロ[3,2-e]インドール-4(5H)-オン-6,7-ジカルボン酸ジメチルが 5.6mg(72%)得られた。

【0103】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ : 1.46(1H,t,J=4Hz), 2.14(1H,dd,J=4Hz,J=8Hz),3.30 ~3.36(1H,m),3.85(3H,s),3.91 (3H,s),4.48(1H,d,J=10Hz),4.55(1H,dd,J=5Hz,J=10Hz),7.02(1H,s),7.04(1H,s),7.33(1H,t,J=7Hz),7.46 (1H,t,J=8Hz),7.51(1H,d,J=9Hz),7.54 ~7.65(5H,m),7.73(1H,d,J=8Hz),8.23(1H,s),9.59(1H,br)

実施例 14

【0104】

【化 114】

【0102】

Working Example 10

1 -chloromethyl -5-hydroxy -3- [5 - [(benzofuran -2-ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcabonyl] - 1, 2, 3 and 6 -tetrahydropyrrolo 2 - [5 - [(benzofuran -2- ylcabonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcabonyl] - 1, 2, 8 and 8 a -[tetrahydroshikupropo] [c] pyrrolo [3 and 2 -e] indole -4 (5 H) -on -6, 7-dicarboxylic acid dimethyl 5.6 mg (72%) acquired from [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 8.2mg (13;mu mol)with with similar method .

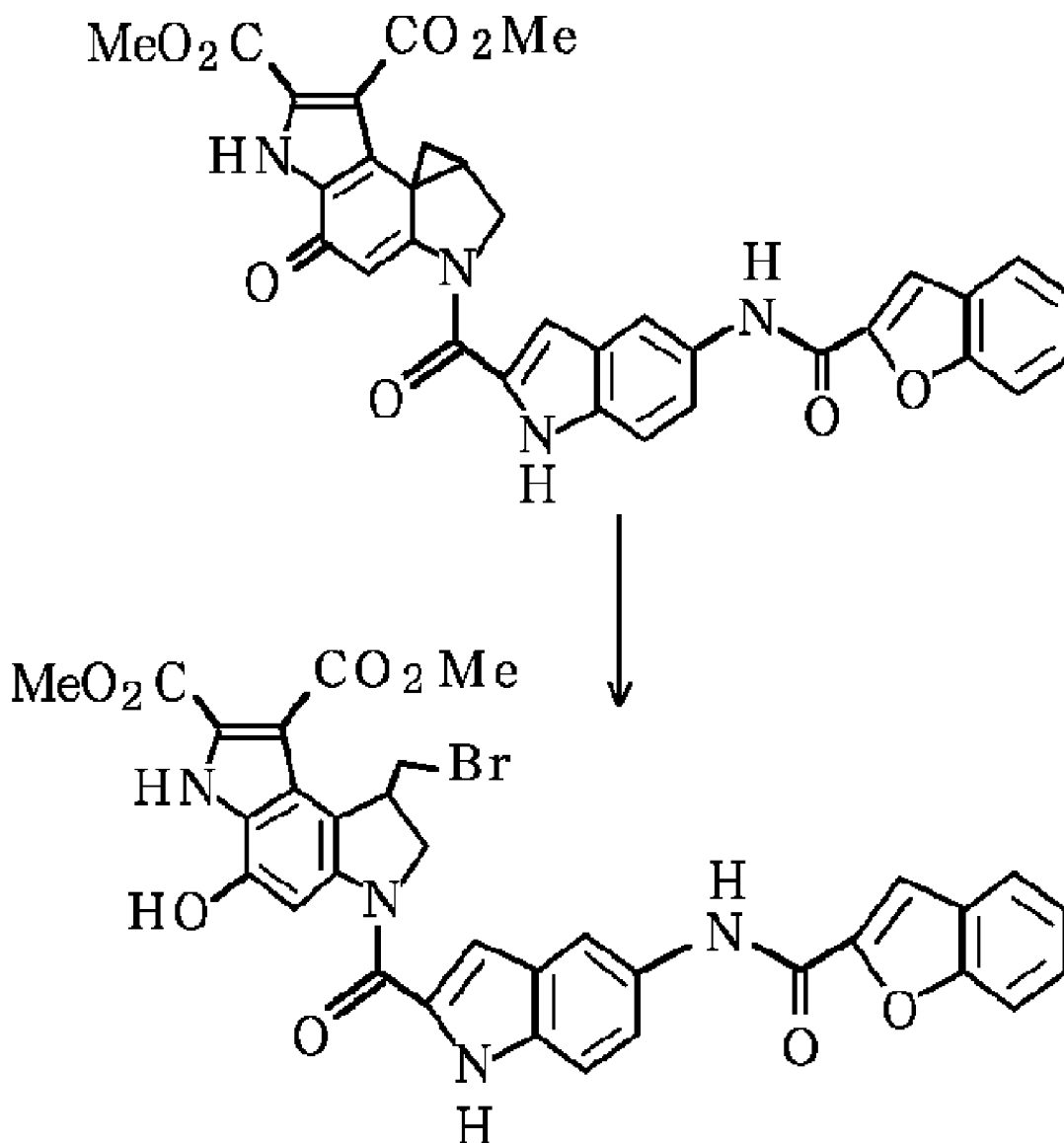
【0103】

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆); δ : 1.46 (1 H, t, J=4Hz), 2.14 (1 H, dd, J=4Hz , J=8Hz), 3.30 - 3.36 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 4.48(1 H, d, J=10Hz), 4.55 (1 H, dd, J=5Hz , J=10Hz), 7.02 (1 H, s), 7.04 (1 H, s), 7.33 (1 H, t, J=7Hz), 7.46 (1 H, t, J=8Hz), 7.51 (1 H, d, J=9Hz), 7.54 - 7.65(5 H, m), 7.73 (1 H, d, J=8Hz), 8.23 (1 H, s), 9.59 (1 H, br)

Working Example 14

【0104】

【Chemical Formula 114】



【0105】

2-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1,2,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[c]ピロロ[3,2-e]インドール-4(5H)-オン-6,7-ジカルボン酸ジメチル 9.07mg(15 μ mol)をアセトニトリル 1.7ml に懸濁し 1M 臭化水素酸 0.85ml を加え 1 時間攪拌した。

反応液に 0.5M リン酸二水素カリウム水溶液 1ml を加えクロロホルム-メタノール(10:1)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

【0105】

2 - [5 - [(benzofuran -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl] - 1 , 2 , 8 and 8 a - [tetrahydroshikupropuopa] [c] pyrrolo [3 and 2 -e] indole -4 (5 H) -on -6 , 7-dicarboxylic acid dimethyl 9.07mg the suspension it designated (15 ; μ mol) as acetonitrile 1.7ml and 1 hour it agitated including 1 M hydrobromic acid 0.85ml .

In reaction mixture it extracted with chloroform -methanol (10 : 1) including 0.5 M potassium dihydrogen phosphate aqueous solution 1ml , after drying , removed solvent with anhydrous sodium sulfate .

JP1994122684A

得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製すると淡黄色結晶の 3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-ブロモメチル-5-ヒドロキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 8.3mg(81%)得られた。

【0106】

NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 3.20(1H,t,J=10Hz), 3.70(1H,J=10Hz), 3.97(3H,s), 4.02(3H,s), 4.16 (1H,m), 4.59(1H,t,J=10Hz), 4.70(1H,d,J=11Hz), 7.06 (1H,s), 7.32~7.35(1H,m), 7.44 ~7.48(1H,m), 7.50 (2H,m), 7.58 ~7.61(2H,m), 7.72(1H,d,J=8Hz), 7.96(1H,br), 8.24(1H,s), 8.69(1H,br), 9.23(1H,br), 10.03(1H,br), 11.06(1H,br)

実施例 15

【0107】

【化 115】

1994-5-6

When residue which it acquires is refined with [shirikagerukuromatografii] (chloroform :methanol =10:1) 3 - [5 - [(benzofuran -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl] - 1-bromomethyl -5-hydroxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl of pale yellow crystal acquired 8.3 mg (81%).

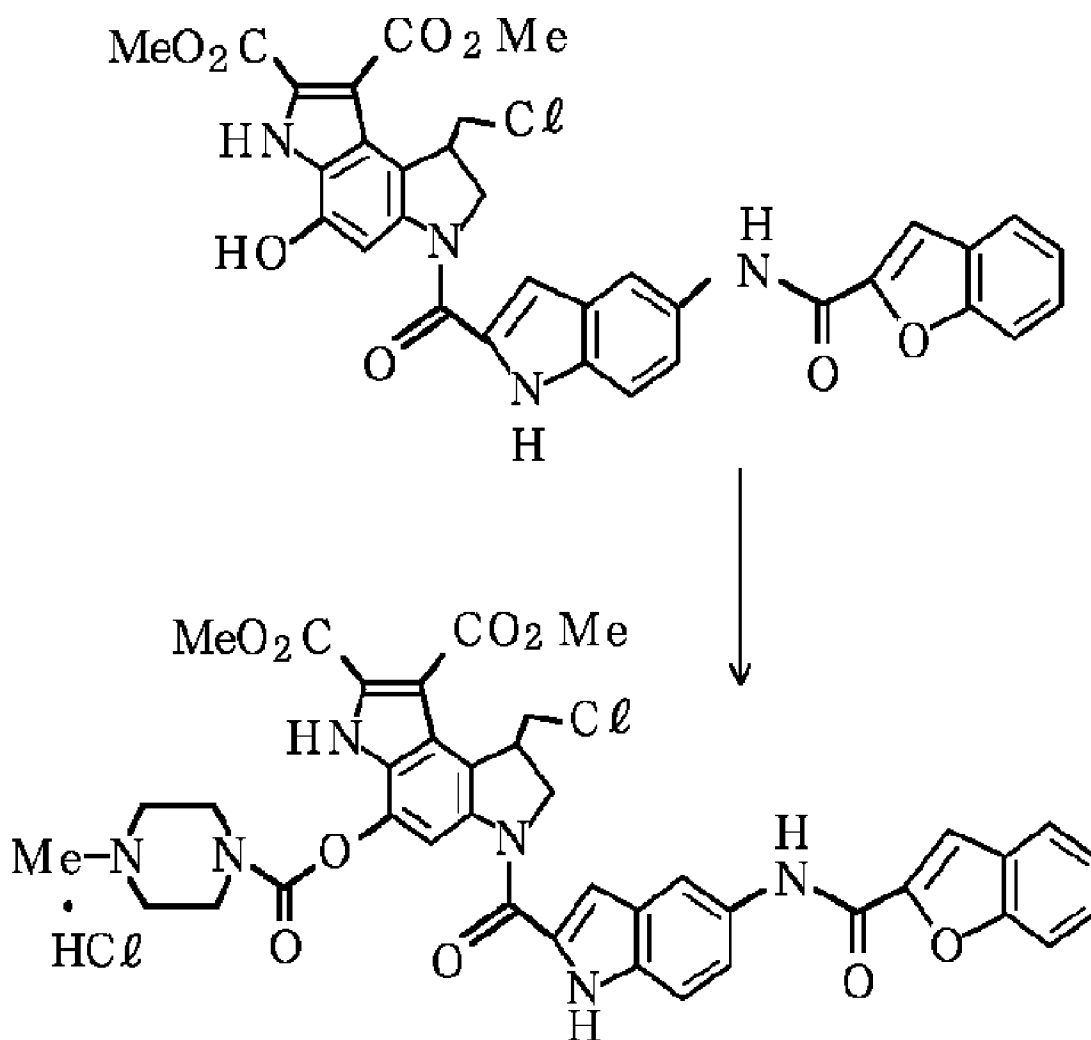
[0106]

nmr (CDCl₃+DMSO-d₆); δ: 3.20 (1 H, t, J=10Hz), 3.70 (1 H, J=10Hz), 3.97 (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 4.16 (1 H, m), 4.59 (1 H, t, J=10Hz), 4.70 (1 H, d, J=11Hz), 7.06 (1 H, s), 7.32 - 7.35 (1 H, m), 7.44 - 7.48 (1 H, m), 7.50 (2 H, m), 7.58 - 7.61(2 H, m), 7.72 (1 H, d, J=8Hz), 7.96 (1 H, br), 8.24 (1 H, s), 8.69 (1 H, br), 9.23 (1 H, br), 10.03 (1 H, br), 11.06 (1 H, br)

Working Example 15

[0107]

[Chemical Formula 115]



【0108】

3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-クロロメチル-5-ヒドロキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 5.0mg(7.8 μ mol)、クロロギ酸-p-ニトロフェニル 1.7mg(8.6 μ mol)を無水テトラヒドロフラン 0.4ml に溶解し氷冷下にトリエチルアミン 1.2 μ l(8.0 μ mol)を滴下して 21 時間撹拌した。

反応液にN-メチルピペラジン 1.3 μ l(12 μ mol)を加え室温にて一晩撹拌した。

反応液をクロロホルムで希釈し、水 10%炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無色硫酸ナトリ

【0108】

3 - [5 - [(benzofuran -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl] - 1 -chloromethyl -5-hydroxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 5.0mg (7.8 ; μ mol), it melted chloroformic acid -p- nitrophenyl 1.7mg (8.6 ; μ mol) in the anhydrous tetrahydrofuran * 0.4 ml and to under ice cooling dripped triethylamine 1.2; μ l (8.0 ; μ mol) and21 hour agitated.

In reaction mixture overnight it agitated with room temperature including the N- methyl piperazine 1.3; μ mol (12; μ mol).

It diluted reaction mixture with chloroform , sequential washed with water10% sodium hydrogen carbonate , water,

ウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=6:1)で精製すると無色結晶の 3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-クロロメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)オキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-c]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチルが 4.3mg(72%)得られた。

【0109】

NMR(CDCl₃) δ: 2.37(3H,s),2.47 ~2.60(4H,m), 3.35(1H,t,J=10Hz),3.60 ~3.74(2H,m),3.78(1H,d,J=3Hz,J=11Hz),3.83(2H,br),3.92 (3H,s),4.02(3H,s),4.20(1H,m),4.60(1H,t,J=11Hz),4.69(1H,d,J=10Hz),6.98(1H,s),7.31 ~7.42(3H,m),7.46(1H,t,J=7Hz),7.57 (1H,d,J=8Hz),7.60(1H,s),7.71(1H,d,J=8Hz),8.21(1H,br,s),8.35(1H,s),8.42(1H,s),9.42(1H,br,s),9.53(1H,br,s)

得られた結晶 2.7mg(3.5 μmol)を 3M0.3ml で処理し、析出晶をエーテルで洗浄すると無色の塩酸塩が 2.7mg(95%)得られた。

【0110】

NMR(DMSO₆) δ: 2.88(3H,br,s),3.13~3.36(3H,m),3.45 ~3.60(3H,m),3.65(1H,dd,J=8Hz,J=11Hz),3.83~3.97(1H,m),3.89(3H,s),3.95 (3H,s),4.11 ~4.27(2H,m),4.33 ~4.51(1H,m),4.59(1H,d,J=12Hz),4.81(1H,t,J=10Hz),7.19(1H,s),7.30(1H,t,J=8Hz),7.48 ~7.52(2H,m),7.62(1H,dd,J=2Hz,J=9Hz),7.72(1H,d,J=8Hz),7.76(1H,s),7.82(1H,d,J=8Hz),8.15(1H,br,s),8.23(1H,br,s),8.29(1H,s),10.46(1H,s),11.63(1H,s),12.85(1H,s)

実施例 16

【0111】

【化 116】

after drying, removed solvent with colorless sodium sulfate .

When residue which it acquires is refined with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (chloroform :methanol =6:1) 3 - [5 - [(benzofuran -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl] - 1-chloromethyl -5- (4 -methyl piperazine -1- ylcarbonyl) oxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -c] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl of colorless crystal acquired 4.3 mg (72%).

【0109】

nmr (CDCl₃);de: 2.37 (3 H, s) 2.47 - 2.60 (4 H, m), 3.35 (1 H, t, J=10Hz), 3.60 - 3.74 (2 H, m), 3.78 (1 H, dd, J=3Hz , J=11Hz), 3.83 (2 H, br),3.92 (3 H, s), 4.02 (3 H, s), 4.20 (1 H, m), 4.60 (1 H, t, J=11Hz), 4.69 (1 H, d, J=10Hz), 6.98 (1 H, s), 7.31 - 7.42 (3 H, m),7.46 (1 H, t, J=7Hz), 7.57 (1 H, d, J=8Hz), 7.60 (1 H, s), 7.71 (1 H, d, J=8Hz), 8.21 (1 H, br, s), 8.35 (1 H, s), 8.42 (1 H, s), 9.42(1 H, br, s), 9.53 (1 H, br, s)

When crystal 2.7mg (3.5 ;mu mol) which it acquires is treated with 3 M0.3ml , precipitated crystal is washed with ether , acetate of colorless acquired 2.7 mg (95%).

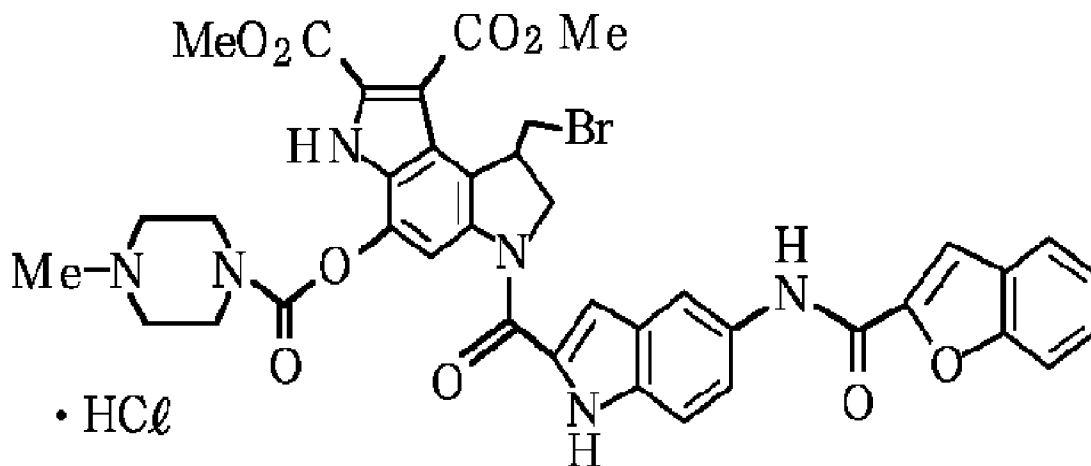
【0110】

nmr (DMSO ₆);de: 2.88 (3 H, br, s) 3.13 - 3.36 (3 H, m), 3.45 - 3.60 (3 H, m), 3.65 (1 H, dd, J=8Hz , J=11Hz), 3.83 - 3.97 (1 H, m), 3.89(3 H, s), 3.95 (3 H, s), 4.11 - 4.27 (2 H, m), 4.33 - 4.51 (1 H, m), 4.59 (1 H, d, J=12Hz), 4.81 (1 H, t, J=10Hz), 7.19(1 H, s), 7.30 (1 H, t, J=8Hz), 7.48 - 7.52 (2 H, m), 7.62 (1 H, dd, J=2Hz , J=9Hz), 7.72 (1 H, d, J=8Hz), 7.76 (1 H, s), 7.82 (1 H, d, J=8Hz), 8.15(1 H, br, s), 8.23 (1 H, br, s), 8.29 (1 H, s), 10.46 (1 H, s) 11.63 (1 H, s), 12.85 (1 H, s)

Working Example 16

【0111】

[Chemical Formula 116]



【0112】

実施例 15

と同様の方法により 3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-ブロモメチル-5-ヒドロキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 11.8mg(17 μ mol)から 3-[5-[(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)アミノ]-1H-インドール-2-イルカルボニル]-1-ブロモメチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)オキシ-1,2,3,6-テトラヒドロピロロ[3,2-e]インドール-7,8-ジカルボン酸ジメチル 6.5mg(47%)得られた。

【0113】

NMR(CDCl₃) δ : 2.38(3H,s), 2.47 ~ 2.58(4H,m), 3.22(1H,t, J=10Hz), 3.60~3.73(3H,m), 3.75 ~ 3.88(2H,m), 3.94(3H,s), 4.04(3H,s), 4.28(1H,m), 4.63(1H,t, J=10Hz), 4.71(1H,d, J=11Hz), 7.03(1H,s), 7.33(1H,t, J=7Hz), 7.43(2H,br,s), 7.47(1H,ddd, J=2Hz, J=7Hz, J=8Hz), 7.58(1H, J=8Hz), 7.61(1H,s), 7.72(1H,d, J=8Hz), 8.24(1H,s), 8.34(1H,s), 8.42(1H,s), 9.37(1H,br,s), 9.47(1H,br,s)

得られた結晶 4.2mg(5.2 μ mol)を塩酸塩とし 4.2mg(94%)得た。

【0114】

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.85(3H,br,s), 3.10~3.42(3H,m), 3.45 ~ 3.65(4H,m), 3.78~3.84(1H,m), 3.89(3H,s), 3.95(3H,s), 4.16(1H,m), 4.26(1H,m), 4.42(1H,m), 4.55(1H,d, J=12Hz), 4.83(1H,t, J=11Hz), 7.20(1H,s), 7.36 ~ 7.40(1H,m), 7.49 ~ 7.53(2H,m), 7.63(1H,dd, J=2Hz, J=9Hz), 7.74(1H,d, J=8Hz), 7.78(1H,s), 7.84(1H,d, J=8Hz), 8.14(1H,s), 8.23(1H,s), 10.46(1H,s), 10.50(1H,br), 11.66(1H,s), 12.91(1H,s)

【0112】

Working Example 15

3 - [5 - [(benzofuran -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl] - 1 -bromomethyl -5-hydroxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo 3 - [5 - [(benzofuran -2- ylcarbonyl) amino] - 1 H-indole -2- ylcarbonyl] - 1 -bromomethyl -5- (4 -methyl piperazine -1- ylcarbonyl) oxy -1, 2, 3, 6-tetrahydropyrrolo [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 6.5mg (47%) itacquired from [3 and 2 -e] indole -7, 8-dicarboxylic acid dimethyl 11.8mg (17; μ mol) with with similar method .

【0113】

nmr (CDCl₃) δ : 2.38 (3 H, s), 2.47 - 2.58 (4 H, m), 3.22 (1 H, t, J=10Hz), 3.60 - 3.73 (3 H, m), 3.75 -3.88 (2 H, m), 3.94 (3 H, s), 4.04 (3 H, s), 4.28 (1 H, m), 4.63 (1 H, t, J=10Hz), 4.71 (1 H, d, J=11Hz), 7.03 (1 H, s), 7.33(1 H, t, J=7Hz), 7.43 (2 H, br, s), 7.47 (1 H, ddd, J=2Hz , J=7Hz , J=8Hz), 7.58 (1 H, J=8Hz), 7.61 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J=8Hz), 8.24 (1 H, s), 8.34 (1 H, s),8.42 (1 H, s), 9.37 (1 H, br, s), 9.47 (1 H, br, s)

It designated crystal 4.2mg (5.2 μ mol) which it acquires as acetate and 4.2 mg (94%) acquired.

【0114】

nmr (DMSO-d₆) δ : 2.85 (3 H, br, s) 3.10 - 3.42 (3 H, m), 3.45 - 3.65 (4 H, m), 3.78 - 3.84 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.95(3 H, s), 4.16 (1 H, m), 4.26 (1 H, m), 4.42 (1 H, m), 4.55 (1 H, d, J=12Hz), 4.83 (1 H, t, J=11Hz), 7.20 (1 H, s), 7.36 - 7.40(1 H, m), 7.49 - 7.53 (2 H, m), 7.63 (1 H, dd, J=2Hz , J=9Hz), 7.74 (1 H, d, J=8Hz), 7.78 (1 H, s), 7.84 (1 H, d, J=8Hz), 8.14 (1 H, s), 8.23(1 H, s), 10.46 (1 H, s), 10.50 (1 H, br) 11.66 (1 H, s), 12.91 (1 H, s)

【0118】

実施例 2

抗腫瘍活性

被検化合物はジメチルスルフォキシドを用いて溶解し、10%エマルフォア EL620(ローヌプーラン社製)を用いて適宜希釈して被検薬液とした。

抗腫瘍活性は次の試験系によって評価した。

【0119】

[P388 細胞を腹腔内移植したマウスにおける評価]雌マウス(CDF₁ 系、8~9 週齢)の腹腔内に P388 細胞を個体当たり 1×10^6 個移植し、移植翌日に被検薬液を単回、腹腔内に注射した。

溶媒投与対照群は 5~8 匹、投薬群は 2 匹/群のマウスを使用し、溶媒投与対照群の平均生存日数(C)に対する投与群の平均生存日数(T)の比(T/C,%)で抗腫瘍効果を判定し、130%以上を有効とみなした。

結果は表 2 に示した。

【0120】

【表 2】

[0118]

Working Example 2

antineoplastic activity

It melted test compound making use of dimethyl sulfoxide , diluting appropriately making use of 10% [emarufao] EL620 (Rhône-Poulenc Co. make), it made test agent liquid .

You appraised antineoplastic activity with following experimental system .

[0119]

P388 cell per solid $1 \times 10^{6\text{sup}}$ transplant was done in intraperitoneal of [Appraisal in mouth which intraperitoneal transplant does P388 cell] female mouth (CDF₁ system, 8 - 9 weeks old), in transplant next day test agent liquid single time, injection was designated as intraperitoneal .

As for solvent dosage control group as for 5 - 8 animals , medication groups mouth of 2 animals/group was used, antineoplastic effect was decided with ratio (T/C, %) of even survival days (T) of treated group for even survival days (C) of solvent dosage control group , 130% or more was regarded validity.

It showed result in Table 2 .

[0120]

[Table 2]

表 2 : P 3 8 8細胞を腹腔内移植したマウスにおける抗腫瘍活性

| 実施例 番 号 | i p投与量 (m g / k g) | T / C (%) | 実施例 番 号 | i p投与量 (m g / k g) | T / C (%) |
|------------|-----------------------|--------------|------------|-----------------------|--------------|
| 6 | 1 . 0 | 1 7 3 | 1 2 | 0 . 1 2 5 | 2 0 2 |
| 7 | 1 . 0 | 1 4 3 | 1 3 | 0 . 1 2 5 | 1 7 9 |
| 8 | 0 . 5 | 1 9 0 | 1 4 | 0 . 1 2 5 | 1 7 4 |
| 9 | 0 . 6 2 5 | 2 1 5 | 1 5 | 4 . 0 | 1 8 6 |
| 1 0 | 0 . 0 6 3 | 1 4 3 | 1 6 | 1 . 0 | 2 0 3 |
| 1 1 | 0 . 1 2 5 | 1 4 9 | | | |

【0121】

以上の試験により、本発明の化合物は抗腫瘍活性を有することが明らかであり、また癌細胞に対する選択性が高く、有用である。

【0115】

【発明の効果】

実験例 1

腫瘍細胞生育阻害活性

10%非動化牛胎児血清、2mM グルタミン、100 μ g/ml 硫酸カナマイシン、及び 5 μ M 2-ハイドロキシエチルジスルフィドを添加した RPMI1640 培地(以下培地と呼ぶ)を用いて P388 マウス白血病細胞を、 1.5×10^5 cell/ml に調製し、96 ウェルマルチプレートに 60 μ l ずつ分注した。

ジメチルスルフォキシドを用いて溶解した被検化合物を、培地で適宜希釈し、60 μ l ずつ、上記プレートに添加し、炭酸ガス培養器(5%CO₂、37 deg C)で 72 時間培養した。

【0116】

Mosmann の方法(J.Immunol.Meth.,65、55-63、1983)に準じ生残細胞数を測定した。

[0121]

With test above, as for compound of this invention being clear to possess antineoplastic activity, selectivity in addition for cancer cell is high, useful.

[0115]

[Effects of the Invention]

Working Example 1

tumor cell growth inhibiting activity

It manufactured P388 mouse leukemia cell, in 1.5×10^5 cells/ml making use of 10% non-dynamic conversion fetal calf serum, 2mM glutamine, 100 μ g/ml kanamycin sulfate, and RPMI1640 culture medium (It calls below culture medium) which adds 5 μ M 2-hydroxy ethyl disulfide the aliquot 60 μ l each did in 96 well multi plate.

It diluted test compound which is melted making use of dimethyl sulfoxide, appropriately with culture medium, 60 μ l at a time added to the above-mentioned plate, 72 hour culture did with carbon dioxide gas incubator (5% CO₂, 37deg C).

[0116]

Raw remaining cell count was measured according to method (Journal of Immunological Methods (0022 - 1759) Meth., 65,

1983)に準じ生残細胞数を測定した。

すなわち、Dulbecco のリン酸緩衝溶液(PBS)を用いて 2.5mg/ml に調製した MTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide)溶液をウェル当たり 20 μ l ずつ加え、3 時間培養を続けた。

0.04N 塩酸-イソプロパノール液をウェル当たり 160 μ l 加え、ピペッティング操作により生成した MTT フォルマザンを溶解させた。

細胞の入っていないウェルをバックグラウンドとし、540nm の吸光度を測定した。

50%生育阻止濃度(IC₅₀)は、薬物無添加群に対する処理群の吸光度の比と薬剤濃度から産出した。

結果は下記表 1 に示した。

【0117】

【表 1】

55-63, 1983) of the Mosmann.

MTT (3 - [4 and 5 -Dimethylthiazol-2-yl] - 2 and 5 -diphenyltetrazoliumbromide) solution which is manufactured in 2.5 mg/ml making use of phosphate buffer solution (PBS) of namely, Dulbecco was added 20; μ l at a time per well , 3 hours culture were continued.

0.04 Nhydrochloric acid -isopropanol liquid was added per well 160; μ l , MTT formazan which is formed with [pipetteingu] operation was melted.

well where cell has not entered was designated as background ,absorbance of 540 nm was measured.

50% growth-inhibiting concentration (IC₅₀) produced from ratio and drug concentration of absorbance of the treated group for drug no addition group.

It showed result in below-mentioned Table 1 .

[0117]

[Table 1]

表 1 : 腫瘍細胞成育阻害活性

| 実施例番号 | IC ₅₀ (ng/ml) | 実施例番号 | IC ₅₀ (ng/ml) |
|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|
| 6 | 0.31 | 12 | 0.31 |
| 7 | 0.27 | 13 | 0.66 |
| 8 | 0.24 | 14 | 0.46 |
| 9 | 0.32 | 15 | 40 |
| 10 | 0.74 | 16 | 43 |
| 11 | 0.63 | | |